

## 明 細 書

## アミノアルコール化合物

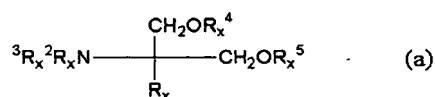
## 技術分野

- [0001] 本発明は、優れた免疫抑制作用を有するアミノアルコール化合物又はその薬理上許容される塩及び毒性が少なく、優れた物理学的性質及び体内動態を示す末梢血リンパ球数減少作用を有する医薬組成物に関する。

## 背景技術

- [0002] 従来、リウマチやその他の自己免疫疾患等の免疫関連病の治療においては、異常な免疫反応によって生じる炎症反応に対してステロイドなどの抗炎症薬が使用されてきた。しかしながらこれらは対症療法であり根本的治療法ではない。
- [0003] また、糖尿病、腎炎の発症においても免疫系の異常が関与することは報告されているが(例えば、非特許文献1参照)、その異常を改善するような薬剤の開発には至っていない。
- [0004] 一方、免疫応答を抑制する方法の開発は、臓器及び細胞移植における拒絶反応を防いだり、種々の自己免疫疾患を治療及び予防する上でも極めて重要である。しかしながら、シクロスポリンA(CsA)やタクロリムス(TRL)等の従来知られている免疫抑制剤は、腎臓及び肝臓に対して毒性を示すことが知られており、そのような副作用を軽減するために、ステロイド類を併用するなどの治療が広く用いられてきたが、必ずしも副作用を示すことなく十分な免疫抑制効果を発揮するには至っていないのが現状である。
- [0005] このような背景から、毒性が低く、優れた免疫抑制作用を有する化合物を見出すことが試みられている。
- [0006] 免疫抑制剤としては、例えば、以下の化合物が知られている。
- [0007] (1)一般式(a)

[0008] [化1]



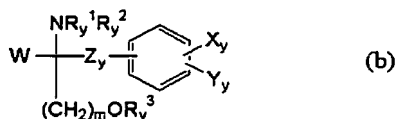
[0009] {上記化合物(a)において、

R<sub>x</sub>は置換基を有してもよい直鎖または分岐鎖状の炭素鎖[当該鎖中に、二重結合、三重結合、酸素、硫黄、-N(R<sub>x</sub><sup>6</sup>)-(式中、R<sub>x</sub><sup>6</sup>は水素を示す。)、置換基を有してもよいアリーレン、置換基を有してもよいヘテロアリーレンを有してもよく、当該鎖端に、置換基を有してもよいアリール、置換基を有してもよいシクロアルキル、置換基を有してもよいヘテロアリールを有してよい。]であり、R<sub>x</sub><sup>2</sup>、R<sub>x</sub><sup>3</sup>、R<sub>x</sub><sup>4</sup>、R<sub>x</sub><sup>5</sup>は、同一または異なって、水素、アルキルである。}を有する化合物が、免疫抑制剤として知られている(例えば、特許文献1参照)。

[0010] かかる先行技術の上記化合物(a)は、必須の置換基として、同一炭素原子に置換する2つのオキシメチル基(-CH<sub>2</sub>OR<sub>x</sub><sup>4</sup>及び-CH<sub>2</sub>OR<sub>x</sub><sup>5</sup>)を有するが、本発明の化合物は対応する基として、同一炭素原子に置換する-CH<sub>2</sub>OH基とメチル基又はエチル基を有している点で上記化合物(a)と相違する。

[0011] (2)一般式(b)

[0012] [化2]



[0013] [上記化合物(b)において、

R<sub>y</sub><sup>1</sup>、R<sub>y</sub><sup>2</sup>及びR<sub>y</sub><sup>3</sup>は、水素原子等であり、Wは、水素原子、アルキル基等であり、Z<sub>y</sub>は、単結合又はアルキレン基であり、X<sub>y</sub>は、水素原子又はアルコキシ基であり、Y<sub>y</sub>は、水素原子、アルキル、アルコキシ、アシル、アシルオキシ、アミノ、アシルアミノ基等を示す。」

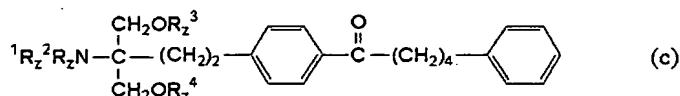
を有する化合物が、免疫抑制剤として知られている(例えば、特許文献2参照)。

[0014] 上記化合物(b)は、基本骨格中フェニル基を必須としているが、本発明の医薬組成物に含有する化合物は、対応する基がヘテロ環である窒素原子に置換基を有するピロール基である点で、上記化合物(b)と相違する。

[0015] 更に本公報には、本発明の医薬組成物に含有する化合物の構造と類似するような構造を有する化合物は、具体的に全く開示されていない。

[0016] (3)一般式(c)

[0017] [化3]



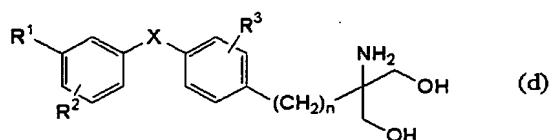
[0018] [上記化合物(c)において、

$R_z^1, R_z^2, R_z^3, R_z^4$ は同一又は異なって、水素又はアシル基である。]を有する化合物が、免疫抑制剤として知られている(例えば、特許文献3参照)。

[0019] 上記化合物(c)は、必須の置換基として、同一炭素原子に置換する2つのオキシメチル基( $-CH_2OR_z^3$ 及び $-CH_2OR_z^4$ )を有するが、本発明の化合物は対応する基として、同一炭素原子に置換する $-CH_2OH$ 基と、メチル基又はエチル基を有している点で上記化合物(c)と相違する。また、上記化合物(c)は、基本骨格中 $-(CH_2)_2-$ 基と $-CO-(CH_2)_4-$ 基の間にフェニル基を必須の基としているが、本発明の医薬組成物に含有する化合物は、対応する基がヘテロ環である窒素原子に置換基を有するピロール基である点でも、上記化合物(c)と相違する。

[0020] (4)一般式(d)

[0021] [化4]



[0022] [上記化合物(d)において、

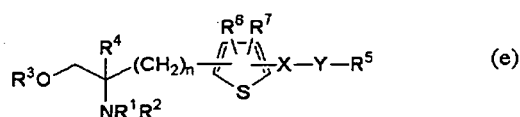
$R^1$ は、ハロゲン原子、トリハロメチル基、ヒドロキシ基、炭素数1-7の低級アルキル基、フェノキシメチル基等; $R^2$ は、水素原子、ハロゲン原子、トリハロメチル基等; $R^3$ は、水素原子、ハロゲン原子、トリハロメチル基等; $X$ は、O、S、SO、 $SO_2$ ;  $n$ は1-4の整数である。]を有する化合物が、免疫抑制剤として開示されている(例えば特許文献4、5参照)。

[0023] 上記化合物(d)は、必須の置換基として、同一炭素原子に置換する2つのオキシメ

チル基( $-\text{CH}_2\text{OH}$ )を有するが、本発明の化合物は対応する基として、同一炭素原子に置換する $-\text{CH}_2\text{OH}$ 基と、メチル基又はエチル基を有している点で上記化合物(d)と相違する。また、上記化合物(d)は、基本骨格中置換フェニル基を必須の基としているが、本発明の医薬組成物に含有する化合物は、対応する基がヘテロ環であるピロール基又は窒素原子に置換基を有するピロール基である点でも、上記化合物(d)と相違する。

[0024] 一方、下記一般式(e)

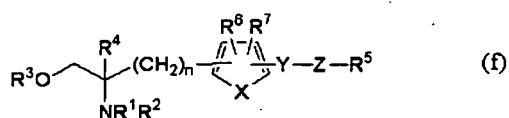
[0025] [化5]



[0026] [式中、 $\text{R}^1$ 及び $\text{R}^2$ は、水素原子、アミノ基の保護基; $\text{R}^3$ は、水素原子、ヒドロキシ基の保護基; $\text{R}^4$ は、低級アルキル基; $n$ は1乃至6の整数; $\text{X}$ は、エチレン基; $\text{Y}$ は、 $\text{C}_1-\text{C}_{10}$ アルキレン基; $\text{R}^5$ は、アリール基、置換されたアリール基; $\text{R}^6$ 及び $\text{R}^7$ は、水素原子;但し、 $\text{R}^5$ が水素原子であるとき、 $\text{Y}$ は単結合及び直鎖の $\text{C}_1-\text{C}_{10}$ アルキレン基以外の基を示す。]を有する化合物で、免疫抑制作用を有する化合物を、本出願人は、特開2002-167382号公報(特許文献6)において、開示している。

[0027] 又、下記一般式(f)

[0028] [化6]



[0029] [式中、 $\text{R}^1$ 及び $\text{R}^2$ は、水素原子、アミノ基の保護基等; $\text{R}^3$ は、水素原子、ヒドロキシ基の保護基等; $\text{R}^4$ は、低級アルキル基; $n$ は1乃至6の整数; $\text{X}$ は、酸素原子又は無置換若しくは低級アルキル基等により置換された窒素原子; $\text{Y}$ は、エチレン基等; $\text{Z}$ は、炭素数1乃至10個のアルキレン基等; $\text{R}^5$ は、アリール基、置換されたアリール基等; $\text{R}^6$ 及び $\text{R}^7$ は、水素原子等;但し、 $\text{R}^5$ が水素原子であるとき、 $\text{Z}$ は単結合及び直鎖の炭素数1乃至10個のアルキレン基以外の基を示す。]を有する化合物で、免疫抑制作用を有する化合物を、本出願人は、特開2003-267950号公報(特許文献7)において、

開示している。

- [0030] このような背景から、毒性が低く、優れた免疫抑制作用を有する医薬組成物を見出すことが望まれている。

特許文献1: WO94/08943号公報 (EP627406号公報)

特許文献2: WO96/06068号公報

特許文献3: WO98/45249号公報

特許文献4: WO03/029184号公報

特許文献5: WO03/029205号公報

特許文献6: 特開2002-167382号公報

特許文献7: 特開2003-267950号公報

非特許文献1: Kidney International, vol.51, 94(1997); Journal of Immunology, vol.157, 4691(1996)

発明の開示

発明が解決しようとする課題

- [0031] 本発明者らは、毒性が低く優れた免疫抑制作用を有する医薬組成物に関して、長年に亘り鋭意検討を重ねた結果、各種臓器移植又は皮膚移植での拒絶反応、全身性エリトマトーデス、慢性関節リウマチ、多発性筋炎、結合組織炎、骨格筋炎、骨関節炎、変形性関節症、皮膚筋炎、強皮症、ベーチェット病、Chron病、潰瘍性大腸炎、自己免疫性肝炎、再生不良性貧血、特発性血小板減少性紫斑病、自己免疫性溶血性貧血、多発性硬化症、自己免疫性水疱症、尋常性乾癬、血管炎症群、Wegener肉芽腫、ぶどう膜炎、シェーグレン症候群、特発性間質性肺炎、Goodpasture症候群、サルコイドーシス、アレルギー性肉芽腫性血管炎、気管支喘息、心筋炎、心筋症、大動脈炎症候群、心筋梗塞後症候群、原発性肺高血圧症、微小変化型ネフローゼ、膜性腎症、膜性増殖性腎炎、巣状糸球体硬化症、半月体形成性腎炎、重症筋無力症、炎症性ニューロパチー、アトピー性皮膚炎、慢性光線性皮膚炎、日光過敏症、蕁瘡、Sydenham舞踏病、硬化症、成人発症糖尿病、インスリン依存性糖尿病、若年性糖尿病、アテローム性動脈硬化症、糸球体腎炎、IgA腎症、尿細管間質性腎炎、原発性胆汁性肝硬変、原発性硬化性胆管炎、劇症肝炎、ウイルス性肝炎、GVHD

、接触皮膚炎、敗血症等の自己免疫疾患又はその他免疫関連疾患、さらに、真菌、マイコプラズマ、ウイルス、原虫等の感染症、心不全、心肥大、不整脈、狭心症、心虚血、動脈塞栓、動脈瘤、静脈瘤、血行障害等の循環器系疾患、アルツハイマー病、痴呆、パーキンソン病、脳卒中、脳梗塞、脳虚血、鬱病、躁鬱病、統合失調症、ハンチントン舞踏病、癲癇、痙攣、多動症、脳炎、髄膜炎、食欲不振および過食等の中枢系疾患、リンパ腫、白血病、多尿、頻尿、糖尿病性網膜症等の各種疾患(特に、各種臓器移植又は皮膚移植での拒絶反応、全身性エリトマトーデス、慢性関節リウマチ、多発性硬化症、アトピー性皮膚炎等の自己免疫疾患)に有用である新規医薬組成物を見出した。

[0032] 従って、本発明の目的は、毒性が低く優れた免疫抑制作用を有する新規なアミノアルコール化合物、その薬理上許容される塩又はその薬理上許容されるエステルを含有する医薬組成物を提供することである。

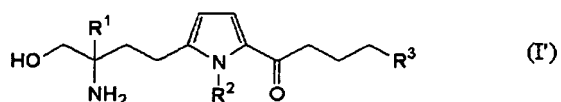
[0033] また、末梢血リンパ球数の異常に起因する疾病等に有用な医薬組成物を見出すことが望まれていることから、本発明が解決しようとする課題は、上記疾病等に有用な毒性が少なく、優れた物理学的性質及び優れた体内動態を示す医薬組成物を提供することである。

課題を解決するための手段

[0034] 本発明を具体的に説明する。

(1)本発明の医薬組成物に含有するアミノアルコール化合物は、下記一般式(I')を有する。

[0035] [化7]



[0036] 上記式中、

$R^1$ は、メチル基又はエチル基を示し、 $R^2$ は、メチル基又はエチル基を示し、

$R^3$ は、ハロゲン原子、低級アルキル基、シクロアルキル基、低級アルコキシ基、ハロゲン低級アルキル基、低級脂肪族アシル基及びシアノ基からなる群より選択される基で1乃至3個置換されたフェニル基を示す。

[0037] 本発明は、一般式(I')を有する化合物、その薬理上許容される塩又はその薬理上許容されるエステルを含有する医薬組成物を提供する。

[0038] 上記一般式(I')を有する化合物において、好適な化合物を下記に示す。

(2) (1)において、

$R^1$ が、メチル基である化合物又はその薬理上許容される塩、

(3) (1)又は(2)において、

$R^2$ が、メチル基である化合物又はその薬理上許容される塩、

(4) (1)乃至(3)において、

$R^3$ が、低級アルキル基、シクロアルキル基及び低級アルコキシ基からなる群より選択される基で1乃至3個置換されたフェニル基である化合物又はその薬理上許容される塩、

(5) (1)乃至(3)において、

$R^3$ が、低級アルキル基及び低級アルコキシ基からなる群より選択される基で1乃至3個置換されたフェニル基である化合物又はその薬理上許容される塩。

(6) (1)乃至(3)から選択されるいずれか1項において、

$R^3$ が、メチル基及びメトキシ基より選択される基で1乃至3個置換されたフェニル基である化合物又はその薬理上許容される塩並びに

(7) (1)において、下記より選択されるいずれか1つの化合物又はその薬理上許容される塩：

・2-アミノ-2-メチル-4-{1-メチル-5-[4-(2-メチルフェニル)ブタノイル]ピロロール-2-イル}ブタン-1-オール、

・2-アミノ-2-メチル-4-{1-メチル-5-[4-(3-メチルフェニル)ブタノイル]ピロロール-2-イル}ブタン-1-オール、

・2-アミノ-2-メチル-4-{1-メチル-5-[4-(4-メチルフェニル)ブタノイル]ピロロール-2-イル}ブタン-1-オール、

・2-アミノ-2-メチル-4-{1-メチル-5-[4-(2, 3-ジメチルフェニル)ブタノイル]ピロロール-2-イル}ブタン-1-オール、

・2-アミノ-2-メチル-4-{1-メチル-5-[4-(2, 4-ジメチルフェニル)ブタノイル]ピ

- ロール-2-イル}ブタン-1-オール、
- ・2-アミノ-2-メチル-4-{1-メチル-5-[4-(2, 5-ジメチルフェニル)ブタノイル]ピロール-2-イル}ブタン-1-オール、
- ロール-2-イル}ブタン-1-オール、
- ・2-アミノ-2-メチル-4-{1-メチル-5-[4-(3, 4-ジメチルフェニル)ブタノイル]ピロール-2-イル}ブタン-1-オール、
- ロール-2-イル}ブタン-1-オール、
- ・2-アミノ-2-メチル-4-{1-メチル-5-[4-(3, 5-ジメチルフェニル)ブタノイル]ピロール-2-イル}ブタン-1-オール、
- ロール-2-イル}ブタン-1-オール、
- ・2-アミノ-2-メチル-4-{1-メチル-5-[4-(4-エチルフェニル)ブタノイル]ピロール-2-イル}ブタン-1-オール、
- ・2-アミノ-2-メチル-4-{1-メチル-5-[4-(4-イソプロピルフェニル)ブタノイル]ピロール-2-イル}ブタン-1-オール、
- ・2-アミノ-2-メチル-4-{1-メチル-5-[4-(4-シクロプロピルフェニル)ブタノイル]ピロール-2-イル}ブタン-1-オール、
- ・2-アミノ-2-メチル-4-{1-メチル-5-[4-(4-tert-ブチルフェニル)ブタノイル]ピロール-2-イル}ブタン-1-オール、
- ・2-アミノ-2-メチル-4-{1-メチル-5-[4-(4-メトキシフェニル)ブタノイル]ピロール-2-イル}ブタン-1-オール、
- ・2-アミノ-2-メチル-4-{1-メチル-5-[4-(3, 4-ジメトキシフェニル)ブタノイル]ピロール-2-イル}ブタン-1-オール、
- ・2-アミノ-2-メチル-4-{1-メチル-5-[4-(3-メチル-4-メトキシフェニル)ブタノイル]ピロール-2-イル}ブタン-1-オール、
- ・2-アミノ-2-メチル-4-{1-メチル-5-[4-(3-メトキシ-4-メチルフェニル)ブタノイル]ピロール-2-イル}ブタン-1-オール、
- ・2-アミノ-2-メチル-4-{1-メチル-5-[4-(4-フルオロフェニル)ブタノイル]ピロール-2-イル}ブタン-1-オール、
- ・2-アミノ-2-メチル-4-{1-メチル-5-[4-(4-クロロフェニル)ブタノイル]ピロール-2-イル}ブタン-1-オール、
- ・2-アミノ-2-メチル-4-{1-メチル-5-[4-(4-トリフルオロメチルフェニル)ブタノイル]



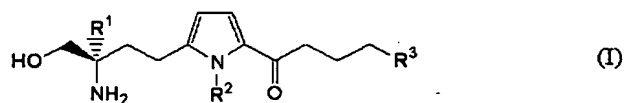
- ル]ピロール-2-イル}ブタン-1-オール、
- ・2-アミノ-2-メチル-4-{1-メチル-5-[4-(4-シアノフェニル)ブタノイル]ピロール-2-イル}ブタン-1-オール、
  - ・2-アミノ-2-エチル-4-{1-メチル-5-[4-(2-メチルフェニル)ブタノイル]ピロール-2-イル}ブタン-1-オール、
  - ・2-アミノ-2-エチル-4-{1-メチル-5-[4-(3-メチルフェニル)ブタノイル]ピロール-2-イル}ブタン-1-オール、
  - ・2-アミノ-2-エチル-4-{1-メチル-5-[4-(4-メチルフェニル)ブタノイル]ピロール-2-イル}ブタン-1-オール、
  - ・2-アミノ-2-エチル-4-{1-メチル-5-[4-(2, 3-ジメチルフェニル)ブタノイル]ピロール-2-イル}ブタン-1-オール、
  - ・2-アミノ-2-エチル-4-{1-メチル-5-[4-(2, 4-ジメチルフェニル)ブタノイル]ピロール-2-イル}ブタン-1-オール、
  - ・2-アミノ-2-エチル-4-{1-メチル-5-[4-(2, 5-ジメチルフェニル)ブタノイル]ピロール-2-イル}ブタン-1-オール、
  - ・2-アミノ-2-エチル-4-{1-メチル-5-[4-(3, 4-ジメチルフェニル)ブタノイル]ピロール-2-イル}ブタン-1-オール、
  - ・2-アミノ-2-エチル-4-{1-メチル-5-[4-(3, 5-ジメチルフェニル)ブタノイル]ピロール-2-イル}ブタン-1-オール、
  - ・2-アミノ-2-エチル-4-{1-メチル-5-[4-(4-エチルフェニル)ブタノイル]ピロール-2-イル}ブタン-1-オール、
  - ・2-アミノ-2-エチル-4-{1-メチル-5-[4-(4-イソプロピルフェニル)ブタノイル]ピロール-2-イル}ブタン-1-オール、
  - ・2-アミノ-2-エチル-4-{1-メチル-5-[4-(4-シクロプロピルフェニル)ブタノイル]ピロール-2-イル}ブタン-1-オール、
  - ・2-アミノ-2-エチル-4-{1-メチル-5-[4-(4-*t*-ブチルフェニル)ブタノイル]ピロール-2-イル}ブタン-1-オール、
  - ・2-アミノ-2-エチル-4-{1-メチル-5-[4-(4-メトキシフェニル)ブタノイル]ピロ

ール-2-イル}ブタン-1-オール、  
 ・2-アミノ-2-エチル-4-{1-メチル-5-[4-(3, 4-ジメトキシフェニル)ブタノイル]  
 ピロール-2-イル}ブタン-1-オール、  
 ・2-アミノ-2-エチル-4-{1-メチル-5-[4-(3-メチル-4-メトキシフェニル)ブタノ  
 イル]ピロール-2-イル}ブタン-1-オール、  
 ・2-アミノ-2-エチル-4-{1-メチル-5-[4-(4-フルオロフェニル)ブタノイル]ピロ  
 ール-2-イル}ブタン-1-オール、  
 ・2-アミノ-2-エチル-4-{1-メチル-5-[4-(4-クロロフェニル)ブタノイル]ピロ  
 ール-2-イル}ブタン-1-オール、  
 ・2-アミノ-2-エチル-4-{1-メチル-5-[4-(4-トリフルオロメチルフェニル)ブタノ  
 イル]ピロール-2-イル}ブタン-1-オールおよび  
 ・2-アミノ-2-エチル-4-{1-メチル-5-[4-(4-シアノフェニル)ブタノイル]ピロ  
 ール-2-イル}ブタン-1-オールである。

[0039] また、本発明は、以下の発明を包含する。

(8) 一般式(I)

[0040] [化8]



[0041] [式中、

$R^1$ は、メチル基又はエチル基を示し、 $R^2$ は、メチル基又はエチル基を示し、

$R^3$ は、ハロゲン原子、低級アルキル基、シクロアルキル基、低級アルコキシ基、ハロ  
 ゲノ低級アルキル基、低級脂肪族アシル基及びシアノ基からなる群より選択される基  
 で1乃至3個置換されたフェニル基を示す。]

を有する化合物、その薬理上許容される塩又はその薬理上許容されるエステルを含  
 有する医薬組成物、

(9)  $R^1$ が、メチル基である、(8)に記載の医薬組成物、

(10)  $R^2$ が、メチル基である、(8)又は(9)に記載の医薬組成物、

(11)  $R^3$ が、低級アルキル基、シクロアルキル基及び低級アルコキシ基からなる群よ

り選択される基で1乃至3個置換されたフェニル基である、(8)乃至(10)から選択されるいずれか1項に記載の医薬組成物、

(12)  $R^3$ が、低級アルキル基及び低級アルコキシ基からなる群より選択される基で1乃至3個置換されたフェニル基である、(8)乃至(10)から選択されるいずれか1項に記載の医薬組成物、

(13)  $R^3$ が、メチル基及びメトキシ基からなる群より選択される基で1乃至3個置換されたフェニル基である、(8)乃至(10)から選択されるいずれか1項に記載の医薬組成物、

(14) 下記より選択されるいずれか1つの化合物又はその薬理上許容される塩を含有する医薬組成物：

(2R)-2-アミノ-2-メチル-4-{1-メチル-5-[4-(3-メチルフェニル)ブタノイル]ピロール-2-イル}ブタン-1-オール、

(2R)-2-アミノ-2-メチル-4-{1-メチル-5-[4-(4-メチルフェニル)ブタノイル]ピロール-2-イル}ブタン-1-オール、

(2R)-2-アミノ-2-メチル-4-{1-メチル-5-[4-(3, 4-ジメチルフェニル)ブタノイル]ピロール-2-イル}ブタン-1-オール、

(2R)-2-アミノ-2-メチル-4-{1-メチル-5-[4-(4-メトキシフェニル)ブタノイル]ピロール-2-イル}ブタン-1-オール及び

(2R)-2-アミノ-2-メチル-4-{1-メチル-5-[4-(3-メチル-4-メトキシフェニル)ブタノイル]ピロール-2-イル}ブタン-1-オール、

(15) 薬理上許容される塩がフマル酸塩である、(8)乃至(14)から選択されるいずれか1項に記載の医薬組成物、

(16) 末梢血リンパ球数減少作用を有することを特徴とする、(8)乃至(15)から選択されるいずれか1項に記載の医薬組成物、

(17) 末梢血リンパ球数減少剤である、(8)乃至(15)から選択されるいずれか1項に記載の医薬組成物、

(18) 末梢血リンパ球数の増加を抑制することを特徴とする、(8)乃至(15)から選択されるいずれか1項に記載の医薬組成物、

- (19) 末梢血リンパ球数の異常に起因する疾病の治療又は予防のための、(8)乃至(15)から選択されるいずれか1項に記載の医薬組成物、
- (20) 末梢血リンパ球数を減少させることにより症状を改善できる疾病の予防又は治療のための、(8)乃至(15)から選択されるいずれか1項に記載の医薬組成物、
- (21) 末梢血リンパ球数減少作用による免疫抑制効果を示すことを特徴とする、(8)乃至(15)から選択されるいずれか1項に記載の医薬組成物、
- (22) 皮膚移植又は臓器移植での拒絶反応を抑制するための(8)乃至(15)から選択されるいずれか1項に記載の医薬組成物、
- (23) 自己免疫疾患の予防又は治療のための(8)乃至(15)から選択されるいずれか1項に記載の医薬組成物、
- (24) 自己免疫疾患が関節リウマチ、乾癬、アトピー性皮膚炎、多発性硬化症、潰瘍性大腸炎及びクローン病からなる群より選択される1種又は2種以上である、(23)に記載の医薬組成物、
- (25) 有効成分の投与量が0.00042mg/kg/day乃至0.84mg/kg/dayであり経口投与することを特徴とする、(8)乃至(24)から選択されるいずれか1項に記載の医薬組成物、
- (26) 投与回数が1日乃至3日に1回であることを特徴とする、(8)乃至(25)から選択されるいずれか1項に記載の医薬組成物及び
- (27) 投与回数が1日に1回であることを特徴とする、(8)乃至(25)から選択されるいずれか1項に記載の医薬組成物である。

#### 発明の効果

- [0042] 本発明の一般式(I)又は(I')を有するアミノアルコール化合物及びその薬理上許容される塩を含有する医薬組成物は、毒性が低く優れた免疫抑制作用を有し、特に、各種臓器移植又は皮膚移植での拒絶反応、全身性エリトマトーデス、慢性関節リウマチ、多発性筋炎、結合組織炎、骨格筋炎、骨関節炎、変形性関節症、皮膚筋炎、強皮症、ベーチェット病、Chron病、潰瘍性大腸炎、自己免疫性肝炎、再生不良性貧血、特発性血小板減少性紫斑病、自己免疫性溶血性貧血、多発性硬化症、自己免疫性水疱症、尋常性乾癬、血管炎症群、Wegener肉芽腫、ぶどう膜炎、シェーグレ

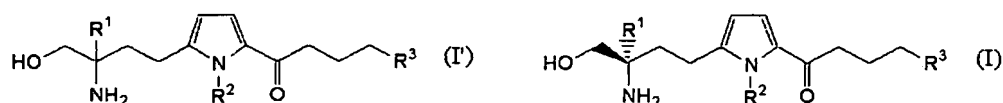
ン症候群、特発性間質性肺炎、Goodpasture症候群、サルコイドーシス、アレルギー性肉芽腫性血管炎、気管支喘息、心筋炎、心筋症、大動脈炎症候群、心筋梗塞後症候群、原発性肺高血圧症、微小変化型ネフローゼ、膜性腎症、膜性増殖性腎炎、巣状糸球体硬化症、半月体形成性腎炎、重症筋無力症、炎症性ニューロパチー、アトピー性皮膚炎、慢性光線性皮膚炎、日光過敏症、蕁瘡、Sydenham舞蹈病、硬化症、成人発症糖尿病、インスリン依存性糖尿病、若年性糖尿病、アテローム性動脈硬化症、糸球体腎炎、IgA腎症、尿細管間質性腎炎、原発性胆汁性肝硬変、原発性硬化性胆管炎、劇症肝炎、ウイルス性肝炎、GVHD、接触皮膚炎、敗血症等の自己免疫疾患又はその他免疫関連疾患、さらに、真菌、マイコプラズマ、ウィルス、原虫等の感染症、心不全、心肥大、不整脈、狭心症、心虚血、動脈塞栓、動脈瘤、静脈瘤、血行障害等の循環器系疾患、アルツハイマー病、痴呆、パーキンソン病、脳卒中、脳梗塞、脳虚血、鬱病、躁鬱病、統合失調症、ハンチントン舞蹈病、癲癇、痙攣、多動症、脳炎、髄膜炎、食欲不振および過食等の中枢系疾患、リンパ腫、白血病、多尿、頻尿、糖尿病性網膜症等の各種疾患(特に、各種臓器移植又は皮膚移植での拒絶反応、全身性エリトマトーデス、慢性関節リウマチ、多発性硬化症、アトピー性皮膚炎等の自己免疫疾患)の温血動物用(特に、ヒト用)の予防剤若しくは治療剤(好適には、治療薬)として有用である。

- [0043] また、本発明の医薬組成物は、毒性が少なく、優れた物理学的性質及び優れた体内動態を示し、経口投与により良好な末梢血リンパ球数減少作用を示すことから、上記自己免疫疾患等の経口予防剤若しくは経口治療剤(好適には、経口治療剤)、あるいはその他末梢血リンパ球数の異常に起因する疾病等の経口予防剤若しくは経口治療剤(好適には、経口治療剤)として有用である。

発明を実施するための最良の形態

- [0044] 本発明を具体的に説明する。
- [0045] 本発明の医薬組成物の有効成分であるアミノアルコール化合物は、下記一般式(I)又は(I')を有する。

[0046] [化9]



[0047] 上記式中、R<sup>3</sup>の定義における「ハロゲン原子」は、フッ素原子、塩素原子、臭素原子又はヨウ素原子であり、好適には、フッ素原子又は塩素原子であり、最も好適には、塩素原子である。

[0048] 上記式中、R<sup>3</sup>の定義における「低級アルキル基」は、例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、s-ブチル、t-ブチル、ペンチル、イソペンチル、2-メチルブチル、ネオペンチル、1-エチルプロピル、ヘキシル、イソヘキシル、4-メチルペンチル、3-メチルペンチル、2-メチルペンチル、1-メチルペンチル、3, 3-ジメチルブチル、2, 2-ジメチルブチル、1, 1-ジメチルブチル、1, 2-ジメチルブチル、1, 3-ジメチルブチル、2, 3-ジメチルブチル、1-エチルブチル、2-エチルブチル基のような炭素数1乃至6個の直鎖又は分枝鎖アルキル基であり、好適には、炭素数1乃至4個のアルキル基であり、更に好適には、メチル又はエチル基であり、最も好適には、メチル基である。

[0049] 上記式中、R<sup>3</sup>の定義における「シクロアルキル基」は、例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル基のような炭素数3乃至6個の環状アルキル基であり、好適には、シクロプロピル又はシクロブチル基であり、最も好適には、シクロプロピル基である。

[0050] 上記式中、R<sup>3</sup>の定義における「低級アルコキシ基」は、前記「低級アルキル基」が酸素原子に結合した基を示し、例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、s-ブトキシ、t-ブトキシ、ペントキシ、イソペントキシ、2-メチルブトキシ、1-エチルプロポキシ、2-エチルプロポキシ、ネオペントキシ、ヘキシルオキシ、4-メチルペントキシ、3-メチルペントキシ、2-メチルペントキシ、3, 3-ジメチルブトキシ、2, 2-ジメチルブトキシ、1, 1-ジメチルブトキシ、1, 2-ジメチルブトキシ、1, 3-ジメチルブトキシ、2, 3-ジメチルブトキシ基のような炭素数1乃至6個の直鎖又は分枝鎖アルコキシ基であり、好適には、炭素数1乃至4個のアルコキシ基であり、更に好適には、炭素数1乃至2個のアルコキシ基であり、最も好適には、メトキシ基であ

る。

- [0051] 上記式中、 $R^3$ の定義における「ハロゲン低級アルキル基」は、前記「低級アルキル基」にハロゲン原子が置換した基を示し、例えば、トリフルオロメチル、トリクロロメチル、ジフルオロメチル、ジクロロメチル、ジブromoメチル、フルオロメチル、2, 2, 2-トリフルオロエチル、2, 2, 2-トリクロロエチル、2-ブromoエチル、2-クロロエチル、2-フルオロエチル、2-ヨードエチル、3-クロロプロピル、4-フルオロブチル、6-ヨードヘキシル、2, 2-ジブromoエチル基のようなハロゲン原子が置換した炭素数1乃至6個のアルキル基であり、好適には、ハロゲン原子が置換した炭素数1乃至4個のアルキル基であり、更に好適には、ハロゲン原子が置換した炭素数1乃至2個のアルキル基であり、最も好適には、トリフルオロメチル基である。
- [0052] 上記式中、 $R^3$ の定義における「低級脂肪族アシル基」は、例えば、ホルミル、アセチル、プロピオニル、ブチリル、イソブチリル、ピバロイル、ヘキサノイル基のような炭素数1乃至6個の直鎖又は分枝鎖低級脂肪族アシル基であり、好適には、炭素数1乃至4個の脂肪族アシル基であり、更に好適には、アセチル又はプロピオニル基であり、最も好適には、アセチル基である。
- [0053] 前記における「その薬理上許容される塩」とは、本発明の一般式(I)又は(I')を有する化合物は、アミノ基のような塩基性の基を有しており、酸と反応させることにより、塩にすることができるので、その塩を示す。
- [0054] 本発明の一般式(I)又は(I')を有する化合物の薬理上許容される塩としては、通常、好適には、フッ化水素酸塩、塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩のようなハロゲン化水素酸塩、硝酸塩、過塩素酸塩、硫酸塩、リン酸塩等の無機酸塩；メタンスルホン酸塩、トリフルオロメタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩のような低級アルカンサルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩のようなアリールスルホン酸塩、酢酸塩、リンゴ酸塩、フマル酸塩、コハク酸塩、クエン酸塩、アスコルビン酸塩、酒石酸塩、蔞酸塩、マレイン酸塩等の有機酸塩；及び、グリシン塩、リジン塩、アルギニン塩、オルニチン塩、グルタミン酸塩、アスパラギン酸塩のようなアミノ酸塩であり、更に好適には、ハロゲン化水素酸塩である。
- [0055] 本発明において、好適な塩は、その塩のもつ物理学的性質、溶解性、吸湿性、熱

安定性及び融点等並びに製剤化等における賦形剤、希釈剤等との混合の際の安定性(その混合物と反応しないこと及びその製剤としての物理学的性質、溶解性、吸湿性、熱安定性及び融点等)を考慮した上で決定される。本発明の有効成分である一般式(I)又は(I')を有する化合物の薬理上許容される塩として、好適には、有機酸塩であり、更に好適には、フマル酸塩である。

[0056] 前記における「エステル」とは、本発明の一般式(I)又は(I')を有する化合物は、エステルにすることができるので、そのエステルをいい、そのようなエステルとしては、「水酸基のエステル」であり、各々のエステル残基が、「一般的保護基」又は「生体内で加水分解のような生物学的方法により開裂し得る保護基」であるエステルをいう。「一般的保護基」とは、加水素分解、加水分解、電気分解、光分解のような化学的方法により開裂し得る保護基をいう。

[0057] その「水酸基のエステル」に斯かる「一般的保護基」としては、好適には、ホルミル、アセチル、プロピオニル、ブチリル、イソブチリル、ペンタノイル、ヒパロイル、バレリル、イソバレリル、オクタノイル、ノナノイル、デカノイル、3-メチルノナノイル、8-メチルノナノイル、3-エチルオクタノイル、3, 7-ジメチルオクタノイル、ウンデカノイル、ドデカノイル、トリデカノイル、テトラデカノイル、ペンタデカノイル、ヘキサデカノイル、1-メチルペンタデカノイル、14-メチルペンタデカノイル、13, 13-ジメチルテトラデカノイル、ヘプタデカノイル、15-メチルヘキサデカノイル、オクタデカノイル、1-メチルヘプタデカノイル、ノナデカノイル、アイコサノイル、ヘナイコサノイルのようなアルカノイル基、クロロアセチル、ジクロロアセチル、トリクロロアセチル、トリフルオロアセチルのようなハロゲン化アルキルカルボニル基、メトキシアセチルのような低級アルコキシアルキルカルボニル基、アクリロイル、プロピオロイル、メタクリロイル、クロトノイル、イソクロトノイル、(E)-2-メチル-2-ブテノイルのような不飽和アルキルカルボニル基等の「脂肪族アシル基」(好適には、炭素数1乃至6個の低級脂肪族アシル基である。); ベンゾイル、 $\alpha$ -ナフトイル、 $\beta$ -ナフトイルのようなアリールカルボニル基、2-プロモベンゾイル、4-クロロベンゾイル、2, 4, 6-トリフルオロベンゾイルのようなハロゲン化アリールカルボニル基、2, 4, 6-トリメチルベンゾイル、4-トルオイルのような低級アルキル化アリールカルボニル基、4-アニソイルのような低級アルコキシ化アリールカ



ルボニル基、4-ニトロベンゾイル、2-ニトロベンゾイルのようなニトロ化アリールカルボニル基、2-(メキシカルボニル)ベンゾイルのような低級アルコキシカルボニル化アリールカルボニル基、4-フェニルベンゾイルのようなアリール化アリールカルボニル基等の「芳香族アシル基」；メキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、ブトキシカルボニル、s-ブトキシカルボニル、t-ブトキシカルボニル、イソブトキシカルボニルのような低級アルコキシカルボニル基、2, 2, 2-トリクロロエトキシカルボニル、2-トリメチルシリルエトキシカルボニルのようなハロゲン又はトリ低級アルキルシリル基で置換された低級アルコキシカルボニル基等の「アルコキシカルボニル基」；テトラヒドロピラン-2-イル、3-ブromotetraヒドロピラン-2-イル、4-メキシテトラヒドロピラン-4-イル、テトラヒドロチオピラン-2-イル、4-メキシテトラヒドロチオピラン-4-イルのような「テトラヒドロピラニル又はテトラヒドロチオピラニル基」；テトラヒドロフラン-2-イル、テトラヒドロチオフラン-2-イルのような「テトラヒドロフラニル又はテトラヒドロチオフラニル基」；トリメチルシリル、トリエチルシリル、イソプロピルジメチルシリル、t-ブチルジメチルシリル、メチルジイソプロピルシリル、メチルジ-t-ブチルシリル、トリイソプロピルシリルのようなトリ低級アルキルシリル基、ジフェニルメチルシリル、ジフェニルブチルシリル、ジフェニルイソプロピルシリル、フェニルジイソプロピルシリルのような1乃至2個のアリール基で置換されたトリ低級アルキルシリル基等の「シリル基」；メキシメチル、1, 1-ジメチル-1-メキシメチル、エトキシメチル、プロポキシメチル、イソプロポキシメチル、ブトキシメチル、t-ブトキシメチルのような低級アルコキシメチル基、2-メキシエトキシメチルのような低級アルコキシ化低級アルコキシメチル基、2, 2, 2-トリクロロエトキシメチル、ビス(2-クロロエトキシ)メチルのようなハロゲン低級アルコキシメチル等の「アルコキシメチル基」；1-エトキシエチル、1-(イソプロポキシ)エチルのような低級アルコキシ化エチル基、2, 2, 2-トリクロロエチルのようなハロゲン化エチル基等の「置換エチル基」；ベンジル、 $\alpha$ -ナフチルメチル、 $\beta$ -ナフチルメチル、ジフェニルメチル、トリフェニルメチル、 $\alpha$ -ナフチルジフェニルメチル、9-アンスリルメチルのような1乃至3個のアリール基で置換された低級アルキル基、4-メチルベンジル、2, 4, 6-トリメチルベンジル、3, 4, 5-トリメチルベンジル、4-メキシベンジル、4-メキシフェニルジフェニルメチル、2-ニトロベンジル、4-ニトロベン

ジル、4-クロロベンジル、4-ブロモベンジル、4-シアノベンジルのような低級アルキル、低級アルコキシ、ニトロ、ハロゲン、シアノ基でアリール環が置換された1乃至3個のアリール基で置換された低級アルキル基等の「アラルキル基」;ビニルオキシカルボニル、アリルオキシカルボニルのような「アルケニルオキシカルボニル基」;ベンジルオキシカルボニル、4-メトキシベンジルオキシカルボニル、3, 4-ジメトキシベンジルオキシカルボニル、2-ニトロベンジルオキシカルボニル、4-ニトロベンジルオキシカルボニルのような、1乃至2個の低級アルコキシ又はニトロ基でアリール環が置換されていてもよい「アラルキルオキシカルボニル基」である。

[0058] 「生体内で加水分解のような生物学的方法により開裂し得る保護基」とは、人体内で加水分解等の生物学的方法により開裂し、フリーの酸又はその塩を生成する保護基をいい、そのような誘導体か否かは、ラットやマウスのような実験動物に静脈注射により投与し、その後の動物の体液を調べ、元となる化合物又はその薬理学的に許容される塩を検出できることにより決定できる。

[0059] 「水酸基のエステル」に斯かる「生体内で加水分解のような生物学的方法により開裂し得る保護基」としては、好適には、ホルミルオキシメチル、アセトキシメチル、ジメチルアミノアセトキシメチル、プロピオニルオキシメチル、ブチリルオキシメチル、ピバロイルオキシメチル、バレリルオキシメチル、イソバレリルオキシメチル、ヘキサノイルオキシメチル、1-ホルミルオキシエチル、1-アセトキシエチル、1-プロピオニルオキシエチル、1-ブチリルオキシエチル、1-ピバロイルオキシエチル、1-バレリルオキシエチル、1-イソバレリルオキシエチル、1-ヘキサノイルオキシエチル、1-ホルミルオキシプロピル、1-アセトキシプロピル、1-プロピオニルオキシプロピル、1-ブチリルオキシプロピル、1-ピバロイルオキシプロピル、1-バレリルオキシプロピル、1-イソバレリルオキシプロピル、1-ヘキサノイルオキシプロピル、1-アセトキシブチル、1-プロピオニルオキシブチル、1-ブチリルオキシブチル、1-ピバロイルオキシブチル、1-アセトキシペンチル、1-プロピオニルオキシペンチル、1-ブチリルオキシペンチル、1-ピバロイルオキシペンチル、1-ピバロイルオキシヘキシルのような1-（「低級脂肪族アシル」オキシ）「低級アルキル基」、シクロペンチルカルボニルオキシメチル、シクロヘキシルカルボニルオキシメチル、1-シクロペンチルカルボニルオキシエチル

、1-シクロヘキシルカルボニルオキシエチル、1-シクロペンチルカルボニルオキシプロピル、1-シクロヘキシルカルボニルオキシプロピル、1-シクロペンチルカルボニルオキシブチル、1-シクロヘキシルカルボニルオキシブチルのような1-（「シクロアルキル」カルボニルオキシ）「低級アルキル基」、ベンゾイルオキシメチルのような1-（「芳香族アシル」オキシ）「低級アルキル基」等の1-（アシルオキシ）「低級アルキル基」；メトキシカルボニルオキシメチル、エトキシカルボニルオキシメチル、プロポキシカルボニルオキシメチル、イソプロポキシカルボニルオキシメチル、ブトキシカルボニルオキシメチル、イソブトキシカルボニルオキシメチル、ペンチルオキシカルボニルオキシメチル、ヘキシルオキシカルボニルオキシメチル、シクロヘキシルオキシカルボニルオキシメチル、シクロヘキシルオキシカルボニルオキシ、（シクロヘキシル）メチル、1-（メトキシカルボニルオキシ）エチル、1-（エトキシカルボニルオキシ）エチル、1-（プロポキシカルボニルオキシ）エチル、1-（イソプロポキシカルボニルオキシ）エチル、1-（ブトキシカルボニルオキシ）エチル、1-（イソブトキシカルボニルオキシ）エチル、1-（*t*-ブトキシカルボニルオキシ）エチル、1-（ペンチルオキシカルボニルオキシ）エチル、1-（ヘキシルオキシカルボニルオキシ）エチル、1-（シクロペンチルオキシカルボニルオキシ）エチル、1-（シクロペンチルオキシカルボニルオキシ）プロピル、1-（シクロヘキシルオキシカルボニルオキシ）プロピル、1-（シクロペンチルオキシカルボニルオキシ）ブチル、1-（シクロヘキシルオキシカルボニルオキシ）ブチル、1-（シクロヘキシルオキシカルボニルオキシ）エチル、1-（エトキシカルボニルオキシ）プロピル、1-（メトキシカルボニルオキシ）プロピル、1-（エトキシカルボニルオキシ）プロピル、1-（プロポキシカルボニルオキシ）プロピル、1-（イソプロポキシカルボニルオキシ）プロピル、1-（ブトキシカルボニルオキシ）プロピル、1-（イソブトキシカルボニルオキシ）プロピル、1-（ペンチルオキシカルボニルオキシ）プロピル、1-（ヘキシルオキシカルボニルオキシ）プロピル、1-（メトキシカルボニルオキシ）ブチル、1-（エトキシカルボニルオキシ）ブチル、1-（プロポキシカルボニルオキシ）ブチル、1-（イソプロポキシカルボニルオキシ）ブチル、1-（ブトキシカルボニルオキシ）ブチル、1-（イソブトキシカルボニルオキシ）ブチル、1-（メトキシカルボニルオキシ）ペンチル、1-（エトキシカルボニルオキシ）ペンチル、1-（メトキシカルボニルオキシ）ヘキシル、1-（エ

トキシカルボニルオキシ)ヘキシルのような(低級アルコキシカルボニルオキシ)アルキル基;(5-フェニル-2-オキソ-1, 3-ジオキソレン-4-イル)メチル、[5-(4-メチルフェニル)-2-オキソ-1, 3-ジオキソレン-4-イル]メチル、[5-(4-メトキシフェニル)-2-オキソ-1, 3-ジオキソレン-4-イル]メチル、[5-(4-フルオロフェニル)-2-オキソ-1, 3-ジオキソレン-4-イル]メチル、[5-(4-クロロフェニル)-2-オキソ-1, 3-ジオキソレン-4-イル]メチル、(2-オキソ-1, 3-ジオキソレン-4-イル)メチル、(5-メチル-2-オキソ-1, 3-ジオキソレン-4-イル)メチル、(5-エチル-2-オキソ-1, 3-ジオキソレン-4-イル)メチル、(5-プロピル-2-オキソ-1, 3-ジオキソレン-4-イル)メチル、(5-イソプロピル-2-オキソ-1, 3-ジオキソレン-4-イル)メチル、(5-ブチル-2-オキソ-1, 3-ジオキソレン-4-イル)メチルのようなオキシジオキソレニルメチル基;等の「カルボニルオキシアルキル基」:フタリジル、ジメチルフタリジル、ジメトキシフタリジルのような「フタリジル基」:前記「低級脂肪族アシル基」:前記「芳香族アシル基」:「コハク酸のハーフエステル塩残基」:「リン酸エステル塩残基」:「アミノ酸等のエステル形成残基」:カルバモイル基:1乃至2個の低級アルキル基で置換されたカルバモイル基:及び、ピバロイルオキシメチルオキシカルボニルのような「1-(アシルオキシ)アルキルオキシカルボニル基」であり、好適には、「カルボニルオキシアルキル基」である。

- [0060] 本発明の有効成分である一般式(I)又は(I')を有する化合物、その薬理上許容される塩又はその薬理上許容されるエステルは、大気中に放置したり又は再結晶をすることにより、水分を吸収し、吸着水が付いたり、水和物となる場合があり、そのような水和物も本発明に包含される。
- [0061] 本発明の有効成分である一般式(I)又は(I')を有する化合物及びその薬理上許容される塩、その薬理上許容されるエステル又はその薬理上許容されるその他の誘導体は、その分子内に不斉炭素原子を有するので、光学異性体が存在する。
- [0062] 本発明の有効成分である一般式(I)を有する化合物においては、光学異性体および光学異性体の混合物がすべて単一の式、即ち(R)-異性体で示されている。これは、本発明は光学異性体のうち(R)-異性体を主として含有するものであるが、製造方法等の理由により、少量の(S)-異性体の混合物をも含むものである。

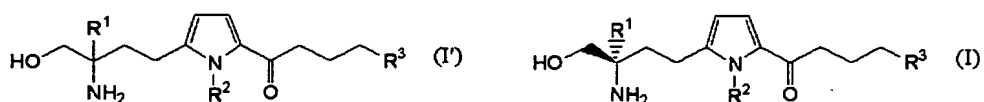
[0063] 本発明の有効成分である一般式(I)又は(I')を有する化合物の具体例としては、例えば、下記表1に記載の化合物であるが、本発明は、これらの化合物に限定されるものではない。

[0064] 表中の略号は以下の通りである。

Ac	:	アセチル基
tBu	:	t-ブチル基
Et	:	エチル基
EtO	:	エトキシ基
Me	:	メチル基
MeO	:	メトキシ基
Ph	:	フェニル基
cPr	:	シクロプロピル基
iPr	:	イソプロピル基

(表1)

[0065] [化10]



[0066] 化合物番号	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>
1	Me	Me	2-F-Ph
2	Me	Me	3-F-Ph
3	Me	Me	4-F-Ph
4	Me	Me	2,3-di-F-Ph
5	Me	Me	2,4-di-F-Ph
6	Me	Me	2,5-di-F-Ph
7	Me	Me	3,4-di-F-Ph
8	Me	Me	3,5-di-F-Ph

9	Me	Me	2-Cl-Ph
10	Me	Me	3-Cl-Ph
11	Me	Me	4-Cl-Ph
12	Me	Me	2,3-di-Cl-Ph
13	Me	Me	2,4-di-Cl-Ph
14	Me	Me	2,5-di-Cl-Ph
15	Me	Me	3,4-di-Cl-Ph
16	Me	Me	3,5-di-Cl-Ph
17	Me	Me	2-Me-Ph
18	Me	Me	3-Me-Ph
19	Me	Me	4-Me-Ph
20	Me	Me	2,3-di-Me-Ph
21	Me	Me	2,4-di-Me-Ph
22	Me	Me	2,5-di-Me-Ph
23	Me	Me	3,4-di-Me-Ph
24	Me	Me	3,5-di-Me-Ph
25	Me	Me	2-Et-Ph
26	Me	Me	3-Et-Ph
27	Me	Me	4-Et-Ph
28	Me	Me	2-cPr-Ph
29	Me	Me	3-cPr-Ph
30	Me	Me	4-cPr-Ph
31	Me	Me	2-iPr-Ph
32	Me	Me	3-iPr-Ph
33	Me	Me	4-iPr-Ph
34	Me	Me	2-tBu-Ph
35	Me	Me	3-tBu-Ph
36	Me	Me	4-tBu-Ph

37	Me	Me	2-tBu-Ph
38	Me	Me	3-tBu-Ph
39	Me	Me	4-tBu-Ph
40	Me	Me	2-MeO-Ph
41	Me	Me	3-MeO-Ph
42	Me	Me	4-MeO-Ph
43	Me	Me	2,3-di-MeO-Ph
44	Me	Me	2,4-di-MeO-Ph
45	Me	Me	2,5-di-MeO-Ph
46	Me	Me	3,4-di-MeO-Ph
47	Me	Me	3,5-di-MeO-Ph
48	Me	Me	2-EtO-Ph
49	Me	Me	3-EtO-Ph
50	Me	Me	4-EtO-Ph
51	Me	Me	2-iPrO-Ph
52	Me	Me	3-iPrO-Ph
53	Me	Me	4-iPrO-Ph
54	Me	Me	2-Me-3-MeO-Ph
55	Me	Me	2-Me-4-MeO-Ph
56	Me	Me	2-Me-5-MeO-Ph
57	Me	Me	3-Me-4-MeO-Ph
58	Me	Me	3-Me-5-MeO-Ph
59	Me	Me	2-MeO-3-Me-Ph
60	Me	Me	2-MeO-4-Me-Ph
61	Me	Me	2-MeO-5-Me-Ph
62	Me	Me	3-MeO-4-Me-Ph
63	Me	Me	3-MeO-5-Me-Ph
64	Me	Me	2-CF <sub>3</sub> -Ph

65	Me	Me	3-CF <sub>3</sub> -Ph
66	Me	Me	4-CF <sub>3</sub> -Ph
67	Me	Me	3,5-di-CF <sub>3</sub> -Ph
68	Me	Me	2-Ac-Ph
69	Me	Me	3-Ac-Ph
70	Me	Me	4-Ac-Ph
71	Me	Me	2-CN-Ph
72	Me	Me	3-CN-Ph
73	Me	Me	4-CN-Ph
74	Me	Et	2-F-Ph
75	Me	Et	3-F-Ph
76	Me	Et	4-F-Ph
77	Me	Et	2,3-di-F-Ph
78	Me	Et	2,4-di-F-Ph
79	Me	Et	2,5-di-F-Ph
80	Me	Et	3,4-di-F-Ph
81	Me	Et	3,5-di-F-Ph
82	Me	Et	2-Cl-Ph
83	Me	Et	3-Cl-Ph
84	Me	Et	4-Cl-Ph
85	Me	Et	2,3-di-Cl-Ph
86	Me	Et	2,4-di-Cl-Ph
87	Me	Et	2,5-di-Cl-Ph
88	Me	Et	3,4-di-Cl-Ph
89	Me	Et	3,5-di-Cl-Ph
90	Me	Et	2-Me-Ph
91	Me	Et	3-Me-Ph
92	Me	Et	4-Me-Ph



93	Me	Et	2,3-di-Me-Ph
94	Me	Et	2,4-di-Me-Ph
95	Me	Et	2,5-di-Me-Ph
96	Me	Et	3,4-di-Me-Ph
97	Me	Et	3,5-di-Me-Ph
98	Me	Et	2-Et-Ph
99	Me	Et	3-Et-Ph
100	Me	Et	4-Et-Ph
101	Me	Et	2-cPr-Ph
102	Me	Et	3-cPr-Ph
103	Me	Et	4-cPr-Ph
104	Me	Et	2-iPr-Ph
105	Me	Et	3-iPr-Ph
106	Me	Et	4-iPr-Ph
107	Me	Et	2-tBu-Ph
108	Me	Et	3-tBu-Ph
109	Me	Et	4-tBu-Ph
110	Me	Et	2-tBu-Ph
111	Me	Et	3-tBu-Ph
112	Me	Et	4-tBu-Ph
113	Me	Et	2-MeO-Ph
114	Me	Et	3-MeO-Ph
115	Me	Et	4-MeO-Ph
116	Me	Et	2,3-di-MeO-Ph
117	Me	Et	2,4-di-MeO-Ph
118	Me	Et	2,5-di-MeO-Ph
119	Me	Et	3,4-di-MeO-Ph
120	Me	Et	3,5-di-MeO-Ph

121	Me	Et	2-EtO-Ph
122	Me	Et	3-EtO-Ph
123	Me	Et	4-EtO-Ph
124	Me	Et	2-iPrO-Ph
125	Me	Et	3-iPrO-Ph
126	Me	Et	4-iPrO-Ph
127	Me	Et	2-Me-3-MeO-Ph
128	Me	Et	2-Me-4-MeO-Ph
129	Me	Et	2-Me-5-MeO-Ph
130	Me	Et	3-Me-4-MeO-Ph
131	Me	Et	3-Me-5-MeO-Ph
132	Me	Et	2-MeO-3-Me-Ph
133	Me	Et	2-MeO-4-Me-Ph
134	Me	Et	2-MeO-5-Me-Ph
135	Me	Et	3-MeO-4-Me-Ph
136	Me	Et	3-MeO-5-Me-Ph
137	Me	Et	2-CF <sub>3</sub> -Ph
138	Me	Et	3-CF <sub>3</sub> -Ph
139	Me	Et	4-CF <sub>3</sub> -Ph
140	Me	Et	3,5-di-CF <sub>3</sub> -Ph
141	Me	Et	2-Ac-Ph
142	Me	Et	3-Ac-Ph
143	Me	Et	4-Ac-Ph
144	Me	Et	2-CN-Ph
145	Me	Et	3-CN-Ph
146	Me	Et	4-CN-Ph
147	Et	Me	2-F-Ph
148	Et	Me	3-F-Ph

149	Et	Me	4-F-Ph
150	Et	Me	2,3-di-F-Ph
151	Et	Me	2,4-di-F-Ph
152	Et	Me	2,5-di-F-Ph
153	Et	Me	3,4-di-F-Ph
154	Et	Me	3,5-di-F-Ph
155	Et	Me	2-Cl-Ph
156	Et	Me	3-Cl-Ph
157	Et	Me	4-Cl-Ph
158	Et	Me	2,3-di-Cl-Ph
159	Et	Me	2,4-di-Cl-Ph
160	Et	Me	2,5-di-Cl-Ph
161	Et	Me	3,4-di-Cl-Ph
162	Et	Me	3,5-di-Cl-Ph
163	Et	Me	2-Me-Ph
164	Et	Me	3-Me-Ph
165	Et	Me	4-Me-Ph
166	Et	Me	2,3-di-Me-Ph
167	Et	Me	2,4-di-Me-Ph
168	Et	Me	2,5-di-Me-Ph
169	Et	Me	3,4-di-Me-Ph
170	Et	Me	3,5-di-Me-Ph
171	Et	Me	2-Et-Ph
172	Et	Me	3-Et-Ph
173	Et	Me	4-Et-Ph
174	Et	Me	2-cPr-Ph
175	Et	Me	3-cPr-Ph
176	Et	Me	4-cPr-Ph

177	Et	Me	2-iPr-Ph
178	Et	Me	3-iPr-Ph
179	Et	Me	4-iPr-Ph
180	Et	Me	2-tBu-Ph
181	Et	Me	3-tBu-Ph
182	Et	Me	4-tBu-Ph
183	Et	Me	2-tBu-Ph
184	Et	Me	3-tBu-Ph
185	Et	Me	4-tBu-Ph
186	Et	Me	2-MeO-Ph
187	Et	Me	3-MeO-Ph
188	Et	Me	4-MeO-Ph
189	Et	Me	2,3-di-MeO-Ph
190	Et	Me	2,4-di-MeO-Ph
191	Et	Me	2,5-di-MeO-Ph
192	Et	Me	3,4-di-MeO-Ph
193	Et	Me	3,5-di-MeO-Ph
194	Et	Me	2-EtO-Ph
195	Et	Me	3-EtO-Ph
196	Et	Me	4-EtO-Ph
197	Et	Me	2-iPrO-Ph
198	Et	Me	3-iPrO-Ph
199	Et	Me	4-iPrO-Ph
200	Et	Me	2-Me-3-MeO-Ph
201	Et	Me	2-Me-4-MeO-Ph
202	Et	Me	2-Me-5-MeO-Ph
203	Et	Me	3-Me-4-MeO-Ph
204	Et	Me	3-Me-5-MeO-Ph

205	Et	Me	2-MeO-3-Me-Ph
206	Et	Me	2-MeO-4-Me-Ph
207	Et	Me	2-MeO-5-Me-Ph
208	Et	Me	3-MeO-4-Me-Ph
209	Et	Me	3-MeO-5-Me-Ph
210	Et	Me	2-CF <sub>3</sub> -Ph
211	Et	Me	3-CF <sub>3</sub> -Ph
212	Et	Me	4-CF <sub>3</sub> -Ph
213	Et	Me	3,5-di-CF <sub>3</sub> -Ph
214	Et	Me	2-Ac-Ph
215	Et	Me	3-Ac-Ph
216	Et	Me	4-Ac-Ph
217	Et	Me	2-CN-Ph
218	Et	Me	3-CN-Ph
219	Et	Me	4-CN-Ph
220	Et	Et	2-F-Ph
221	Et	Et	3-F-Ph
222	Et	Et	4-F-Ph
223	Et	Et	2,3-di-F-Ph
224	Et	Et	2,4-di-F-Ph
225	Et	Et	2,5-di-F-Ph
226	Et	Et	3,4-di-F-Ph
227	Et	Et	3,5-di-F-Ph
228	Et	Et	2-Cl-Ph
229	Et	Et	3-Cl-Ph
230	Et	Et	4-Cl-Ph
231	Et	Et	2,3-di-Cl-Ph
232	Et	Et	2,4-di-Cl-Ph

233	Et	Et	2,5-di-Cl-Ph
234	Et	Et	3,4-di-Cl-Ph
235	Et	Et	3,5-di-Cl-Ph
236	Et	Et	2-Me-Ph
237	Et	Et	3-Me-Ph
238	Et	Et	4-Me-Ph
239	Et	Et	2,3-di-Me-Ph
240	Et	Et	2,4-di-Me-Ph
241	Et	Et	2,5-di-Me-Ph
242	Et	Et	3,4-di-Me-Ph
243	Et	Et	3,5-di-Me-Ph
244	Et	Et	2-Et-Ph
245	Et	Et	3-Et-Ph
246	Et	Et	4-Et-Ph
247	Et	Et	2-cPr-Ph
248	Et	Et	3-cPr-Ph
249	Et	Et	4-cPr-Ph
250	Et	Et	2-iPr-Ph
251	Et	Et	3-iPr-Ph
252	Et	Et	4-iPr-Ph
253	Et	Et	2-tBu-Ph
254	Et	Et	3-tBu-Ph
255	Et	Et	4-tBu-Ph
256	Et	Et	2-tBu-Ph
257	Et	Et	3-tBu-Ph
258	Et	Et	4-tBu-Ph
259	Et	Et	2-MeO-Ph
260	Et	Et	3-MeO-Ph

261	Et	Et	4-MeO-Ph
262	Et	Et	2,3-di-MeO-Ph
263	Et	Et	2,4-di-MeO-Ph
264	Et	Et	2,5-di-MeO-Ph
265	Et	Et	3,4-di-MeO-Ph
266	Et	Et	3,5-di-MeO-Ph
267	Et	Et	2-EtO-Ph
268	Et	Et	3-EtO-Ph
269	Et	Et	4-EtO-Ph
270	Et	Et	2-iPrO-Ph
271	Et	Et	3-iPrO-Ph
272	Et	Et	4-iPrO-Ph
273	Et	Et	2-Me-3-MeO-Ph
274	Et	Et	2-Me-4-MeO-Ph
275	Et	Et	2-Me-5-MeO-Ph
276	Et	Et	3-Me-4-MeO-Ph
277	Et	Et	3-Me-5-MeO-Ph
278	Et	Et	2-MeO-3-Me-Ph
279	Et	Et	2-MeO-4-Me-Ph
280	Et	Et	2-MeO-5-Me-Ph
281	Et	Et	3-MeO-4-Me-Ph
282	Et	Et	3-MeO-5-Me-Ph
283	Et	Et	2-CF <sub>3</sub> -Ph
284	Et	Et	3-CF <sub>3</sub> -Ph
285	Et	Et	4-CF <sub>3</sub> -Ph
286	Et	Et	3,5-di-CF <sub>3</sub> -Ph
287	Et	Et	2-Ac-Ph
288	Et	Et	3-Ac-Ph

289	Et	Et	4-Ac-Ph
290	Et	Et	2-CN-Ph
291	Et	Et	3-CN-Ph
292	Et	Et	4-CN-Ph

上記表1において、本発明の有効成分である化合物(I)又は(I')として好適には、

例示化合物番号: 17-24、40-47、54-63、72、73、90-97、113-120、127-136、145、146、163-170、186-193、200-209、218、219、236-243、259-266、273-282、291、292

を挙げることができ、より好適には、

17-24、54-63、72、73、163-170、192、203、208、219

を挙げることができ、更に好適には、

例示化合物番号 17: 2-アミノ-2-メチル-4-{1-メチル-5-[4-(2-メチルフェニル)ブタノイル]ピロール-2-イル}ブタン-1-オール、

例示化合物番号 18: 2-アミノ-2-メチル-4-{1-メチル-5-[4-(3-メチルフェニル)ブタノイル]ピロール-2-イル}ブタン-1-オール、

例示化合物番号 19: 2-アミノ-2-メチル-4-{1-メチル-5-[4-(4-メチルフェニル)ブタノイル]ピロール-2-イル}ブタン-1-オール、

例示化合物番号 20: 2-アミノ-2-メチル-4-{1-メチル-5-[4-(2, 3-ジメチルフェニル)ブタノイル]ピロール-2-イル}ブタン-1-オール、

例示化合物番号 21: 2-アミノ-2-メチル-4-{1-メチル-5-[4-(2, 4-ジメチルフェニル)ブタノイル]ピロール-2-イル}ブタン-1-オール、

例示化合物番号 22: 2-アミノ-2-メチル-4-{1-メチル-5-[4-(2, 5-ジメチルフェニル)ブタノイル]ピロール-2-イル}ブタン-1-オール、

例示化合物番号 23: 2-アミノ-2-メチル-4-{1-メチル-5-[4-(3, 4-ジメチルフェニル)ブタノイル]ピロール-2-イル}ブタン-1-オール、

例示化合物番号 24: 2-アミノ-2-メチル-4-{1-メチル-5-[4-(3, 5-ジメチルフェニル)ブタノイル]ピロール-2-イル}ブタン-1-オール、



例示化合物番号 57: 2-アミノ-2-メチル-4-{1-メチル-5-[4-(3-メチル-4-メトキシフェニル)ブタノイル]ピロール-2-イル}ブタン-1-オール、

例示化合物番号 62: 2-アミノ-2-メチル-4-{1-メチル-5-[4-(3-メトキシ-4-メチルフェニル)ブタノイル]ピロール-2-イル}ブタン-1-オール及び

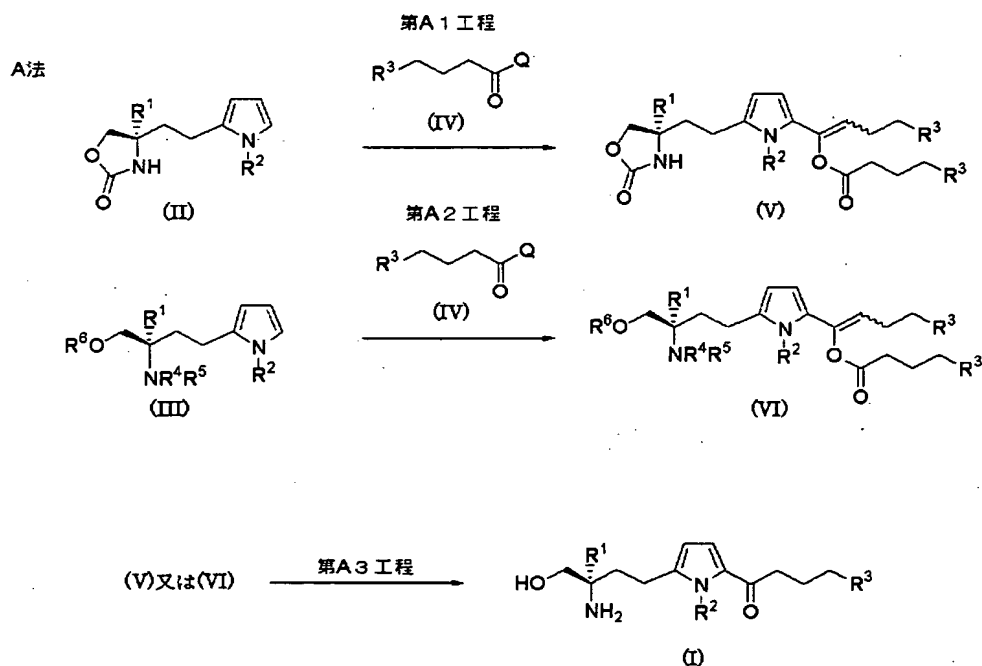
例示化合物番号 73: 2-アミノ-2-メチル-4-{1-メチル-5-[4-(4-ジシアノフェニル)ブタノイル]ピロール-2-イル}ブタン-1-オール

を挙げることができる。

本発明の有効成分である一般式(I)を有する化合物は、以下に記載する方法に従って製造することができる。また、本発明の有効成分である一般式(I')を有する化合物も同様の方法によって合成することができる。

[0067] A法は、一般式(II)又は一般式(III)を有する化合物より、一般式(I)を有する化合物を製造する工程である。

[0068] [化11]



[0069] 上記式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 及び $R^3$ は、前記したものと同意義を示し、 $R^4$ 及び $R^5$ は、同一又は異なって、アミノ基の保護基を示し、 $R^6$ は、「水酸基の保護基」を示し、 $Q$ は、脱離基を示す。

- [0070]  $R^4$ 及び $R^5$ の定義における「アミノ基の保護基」は、有機合成化学の分野で使用されるアミノ基の保護基であれば、特に限定はされないが、例えば、低級脂肪族アシル基又は低級アルコキシカルボニル基であり、好適には、アセチル基又は $t$ -ブトキシカルボニル基である。
- [0071]  $R^6$ の定義における「水酸基の保護基」は、有機合成化学の分野で使用される水酸基の保護基であれば特に限定はされないが、例えば、低級脂肪族アシル基であり、好適には、アセチル基である。
- [0072] Qの定義における脱離基は、有機合成化学の分野で使用される脱離基であれば特に限定はされないが、例えば、塩素、臭素又はヨウ素原子等のハロゲン基又はメタンスルホン酸基、 $p$ -トルエンスルホン酸基等のスルホン酸基であり、好適には、塩素原子である。
- [0073] 第A1工程
- 第A1工程は、一般式(V)を有する化合物を製造する工程であり、一般式(II)を有する化合物と一般式(IV)を有する化合物を不活性溶媒中、塩基の存在下、反応させることにより行われる。
- [0074] 上記反応に使用される不活性溶媒としては、一般式(IV)を有する化合物と反応しないものであれば、特に限定はされないが、例えば、ヘキサン、ヘプタン、リグロイン、石油エーテルのような脂肪族炭化水素類；トルエン、ベンゼン、キシレンのような芳香族炭化水素類；ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、ジクロロエタン、クロロベンゼン、ジクロロベンゼンのようなハロゲン化炭化水素類；ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン、ジエチレングリコールジメチルエーテルのようなエーテル類；アセトニトリル、プロピオニトリルのような低級アルキルニトリル類；又はアセトン、メチルエチルケトンのような低級アルキルケトン類であり、好適には、芳香族炭化水素類であり、更に好適には、ベンゼン、トルエン又はキシレンである。
- [0075] 上記反応に使用される塩基としては、一般式(IV)を有する化合物を活性化するのであれば、特に限定はされないが、例えば、トリエチルアミン、トリブチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、 $N$ -メチルモルホリン、ピリジン、4-( $N$ ,  $N$ -ジメチルアミノ)

ピリジン、4-ピロリジノピリジン、N, N-ジメチルアニリン、N, N-ジエチルアニリン、1, 5-ジアザビシクロ[4. 3. 0]ノナ-5-エン、1, 4-ジアザビシクロ[2. 2. 2]オクタン(DABCO)又は1, 8-ジアザビシクロ[5. 4. 0]-7-ウンデセン(DBU)のような有機アミン類であり、好適には、4-(N, N-ジメチルアミノピリジン)又は4-ピロリジノピリジンである。

[0076] 反応温度は、原料化合物、溶媒、塩基の種類等によって異なるが、通常、0℃乃至200℃であり、好適には、室温乃至150℃である。

[0077] 反応時間は、原料化合物、塩基、溶媒、反応温度等により異なるが、通常、15分乃至7日間であり、好適には、6時間乃至3日間である。

[0078] 第A2工程

第A2工程は、一般式(VI)を有する化合物を製造する工程であり、一般式(III)を有する化合物と一般式(IV)を有する化合物を用いて、第A1工程と同様の方法で行われる。

[0079] 第A3工程

第A3工程は、一般式(I)を有する化合物を製造する工程であり、不活性溶媒中、塩基の存在下、一般式(V)又は一般式(VI)を有する化合物を加水分解することにより行われる。

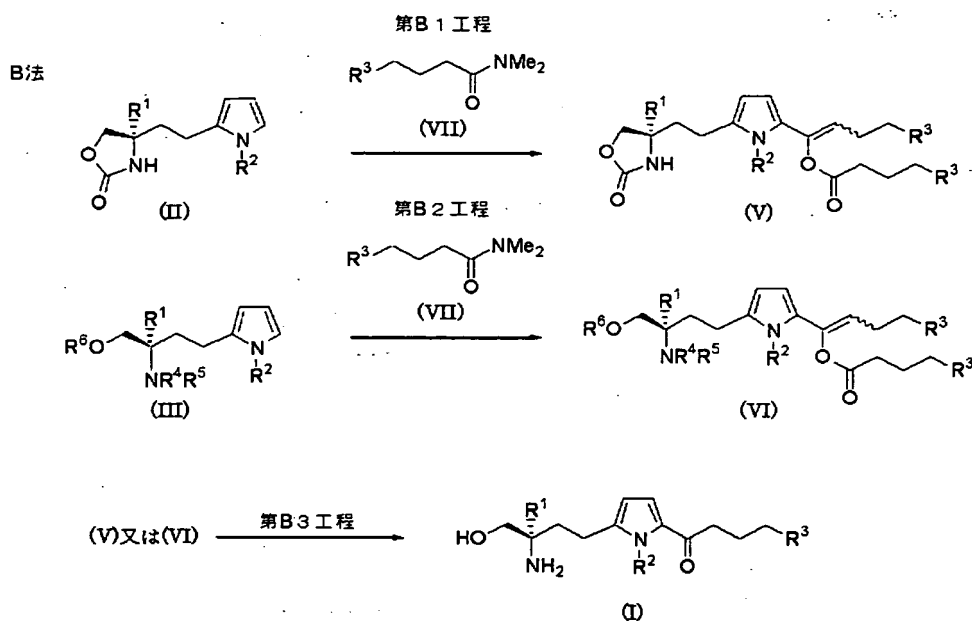
[0080] 上記反応に使用される不活性溶媒としては、特に限定はされないが、例えば、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン、ジエチレングリコールジメチルエーテルのようなエーテル類；トルエン、ベンゼン、キシレンのような芳香族炭化水素類；ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、ジクロロエタン、クロロベンゼン、ジクロロベンゼンのようなハロゲン化炭化水素類；アセトニトリル、プロピオニトリルのような低級アルキルニトリル類；ホルムアミド、N, N-ジメチルホルムアミド、N, N-ジメチルアセトアミド、ヘキサメチルリン酸トリアミドのようなアミド類；メタノール、エタノール、プロパノール、ブタノールのような低級アルキルアルコール類；又は水であり、好適には、アルコール類又はエーテル類であり、更に好適には、メタノールテトラヒドロフランの混合溶媒であり、補助溶媒として水を添加することにより反応速度が速くなることがある。

- [0081] 上記反応に使用される塩基としては、目的の加水分解反応以外に作用しないものであれば、特に限定はされないが、例えば、炭酸リチウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウムのようなアルカリ金属炭酸塩類；炭酸水素リチウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウムのようなアルカリ金属重炭酸塩類；水素化リチウム、水素化ナトリウム、水素化カリウムのようなアルカリ金属水素化物類；水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウムのようなアルカリ金属水酸化物類；又はリチウムメトキシド、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウムtertブトキシドのようなアルカリ金属アルコキシド類であり、好適には、アルカリ金属水酸化物類であり、更に好適には、水酸化リチウム又は水酸化ナトリウムである。
- [0082] 反応温度は、原料化合物、溶媒、塩基の種類等によって異なるが、通常、 $-78^{\circ}\text{C}$ 乃至 $200^{\circ}\text{C}$ であり、好適には、 $-50^{\circ}\text{C}$ 乃至 $150^{\circ}\text{C}$ である。
- [0083] 反応時間は、原料化合物、溶媒、塩基、反応温度等により異なるが、通常、15分乃至48時間であり、好適には、30分間乃至8時間である。
- [0084] A法の各工程の目的化合物は、常法に従って、反応混合物から採取される。例えば、反応混合物を適宜中和し又は不溶物が存在する場合には濾過により除去した後、酢酸エチルのような水と混和しない有機溶媒を加え、水等で洗浄後、目的化合物を含む有機層を分離し、無水硫酸マグネシウム、無水硫酸ナトリウム等で乾燥後、溶剤を留去することによって得られる。得られた目的化合物は必要ならば、常法、例えば再結晶、再沈殿又は通常、有機化合物の分離精製に慣用されている方法、例えば、シリカゲル、アルミナ、マグネシウム-シリカゲル系のフロリジルのような担体を用いた吸着カラムクロマトグラフィー法；セファデックスLH-20（ファルマシア社製）、アンバーライトXAD-11（ローム・アンド・ハース社製）、ダイヤイオンHP-20（三菱化学社製）のような担体を用いた分配カラムクロマトグラフィー等の合成吸着剤を使用する方法、イオン交換クロマトを使用する方法又はシリカゲル若しくはアルキル化シリカゲルによる順相・逆相カラムクロマトグラフィー法（好適には、高速液体カラムクロマトグラフィー）を適宜組み合わせ、適切な溶離剤で溶出することによって分離、精製することができる。
- [0085] 尚、異性体を分離する必要がある場合には、上記各工程の反応終了後又は所望

工程の終了後の適切な時期に、上記分離精製手段によって分離することができる。

[0086] B法は、一般式(II)又は一般式(III)を有する化合物より、一般式(I)を有する化合物を製造する工程であり、A法の別法の一つである。

[0087] [化12]



[0088] 上記式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 及び $R^6$ は、前述したものと同意義を示す。

[0089] 第B1工程

第B1工程は、一般式(V)を有する化合物を製造する工程であり、一般式(II)を有する化合物と一般式(VII)を有する化合物を不活性溶媒中、オキシ塩化リン又は塩化オキザリルの存在下、反応させることにより行われる。この反応は公知の方法(例えば、J. Med. Chem., 40, 3381 (1997)に記載の方法等)に準じて行われる。

[0090] 上記反応に使用される不活性溶媒としては、特に限定はされないが、例えば、ヘキサン、ヘプタン、リグロイン、石油エーテルのような脂肪族炭化水素類；トルエン、ベンゼン、キシレンのような芳香族炭化水素類；ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、ジクロロエタン、クロロベンゼン、ジクロロベンゼンのようなハロゲン化炭化水素類；ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン、ジエチレングリコールジメチルエーテルのようなエーテル類；アセトニトリル、プロピオニトリルのような低級アルキルニトリル類；又はアセトン、メチルエチルケトンの

ような低級アルキルケトン類であり、好適には、芳香族炭化水素類であり、更に好適には、ベンゼン又はトルエンである。

[0091] 反応温度は、原料化合物、溶媒、塩基の種類等によって異なるが、通常、0℃乃至200℃であり、好適には、室温乃至150℃である。

[0092] 反応時間は、原料化合物、塩基、溶媒、反応温度等により異なるが、通常、15分乃至7日間であり、好適には、6時間乃至3日間である。

[0093] 第B2工程

第B2工程は、一般式(VI)を有する化合物を製造する工程であり、一般式(III)を有する化合物と一般式(VII)を有する化合物を用いて、第B1工程と同様の方法で行われる。

[0094] 第B3工程

第B3工程は、一般式(I)を有する化合物を製造する工程であり、不活性溶媒中、塩基の存在下、一般式(V)又は一般式(VI)を有する化合物を加水分解することにより行われる。

[0095] 上記反応に使用される不活性溶媒としては、特に限定はされないが、例えば、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン、ジエチレングリコールジメチルエーテルのようなエーテル類；メタノール、エタノール、*n*-プロパノール、イソプロパノール、*n*-ブタノール、イソブタノール、*t*-ブタノール、イソアミルアルコール、ジエチレングリコール、グリセリン、オクタノール、シクロヘキサノール、メチルセロソルブのようなアルコール類；ホルムアミド、*N,N*-ジメチルホルムアミド、*N,N*-ジメチルアセトアミド、ヘキサメチルリン酸トリアミドのようなアミド類；水；上記溶媒の混合溶媒又は上記溶媒と水との混合溶媒であり、好適には、アルコール類とエーテル類と水との混合溶媒又はアルコール類と水との混合溶媒であり、更に好適には、メタノール、テトラヒドロフラン及び水との混合溶媒又はメタノールと水との混合溶媒である。

[0096] 上記反応に使用される塩基としては、目的の加水分解反応以外に作用しないものであれば、特に限定はされないが、例えば、炭酸リチウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウムのようなアルカリ金属炭酸塩類；炭酸水素リチウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素

カリウムのようなアルカリ金属重炭酸塩類；水素化リチウム、水素化ナトリウム、水素化カリウムのようなアルカリ金属水素化物類；水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウムのようなアルカリ金属水酸化物類；又はリチウムメトキシド、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウム $\alpha$ -ブトキシドのようなアルカリ金属アルコキシド類であり、好適には、アルカリ金属水酸化物類であり、更に好適には、水酸化ナトリウムである。

[0097] 反応温度は、原料化合物、溶媒、塩基の種類等によって異なるが、通常、 $-78^{\circ}\text{C}$ 乃至 $150^{\circ}\text{C}$ であり、好適には、 $-50^{\circ}\text{C}$ 乃至 $100^{\circ}\text{C}$ であり、更に好適には、室温付近である。

[0098] 反応時間は、原料化合物、塩基、溶媒、反応温度等により異なるが、通常、15分乃至48時間であり、更に好適には、30分間乃至6時間である。

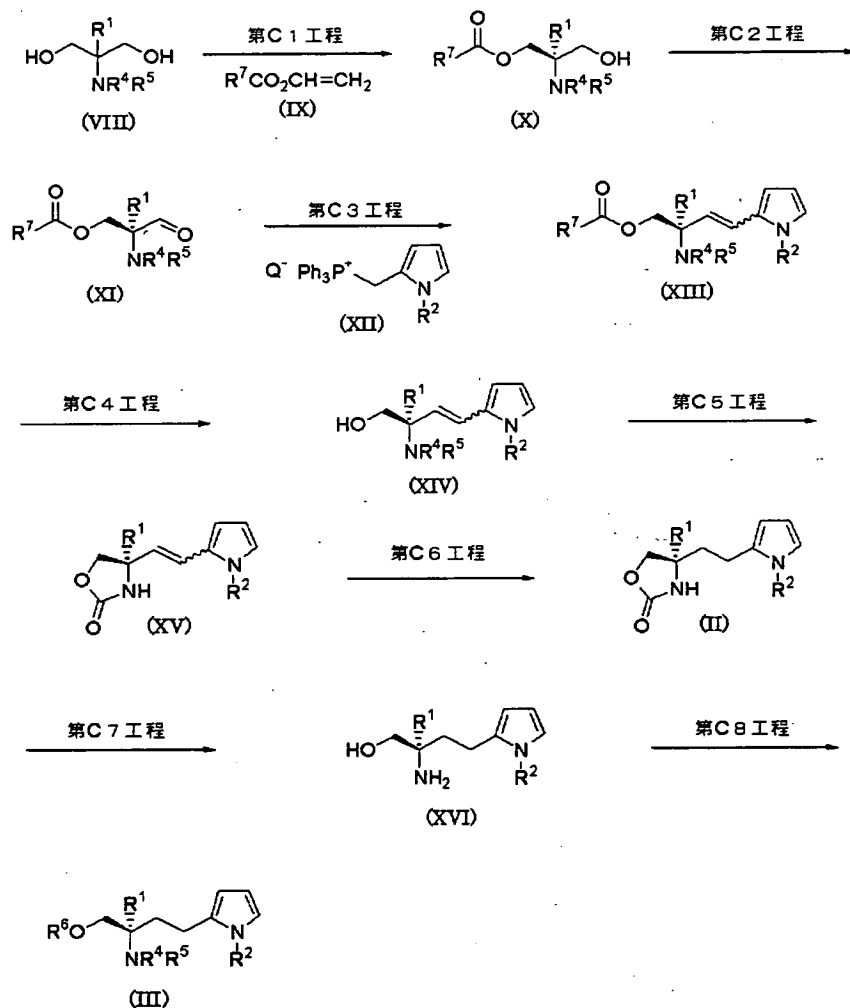
[0099] B法の各工程の目的化合物は、常法に従って、反応混合物から採取される。例えば、反応混合物を適宜中和し又は不溶物が存在する場合には濾過により除去した後、酢酸エチルのような水と混和しない有機溶媒を加え、水等で洗浄後、目的化合物を含む有機層を分離し、無水硫酸マグネシウム、無水硫酸ナトリウム等で乾燥後、溶剤を留去することによって得られる。得られた目的化合物は必要ならば、常法、例えば再結晶、再沈殿又は通常、有機化合物の分離精製に慣用されている方法、例えば、シリカゲル、アルミナ、マグネシウム-シリカゲル系のフロリジルのような担体を用いた吸着カラムクロマトグラフィー法；セファデックスLH-20（ファルマシア社製）、アンバーライトXAD-11（ローム・アンド・ハース社製）、ダイヤイオンHP-20（三菱化学社製）のような担体を用いた分配カラムクロマトグラフィー等の合成吸着剤を使用する方法、イオン交換クロマトを使用する方法又はシリカゲル若しくはアルキル化シリカゲルによる順相・逆相カラムクロマトグラフィー法（好適には、高速液体カラムクロマトグラフィー）を適宜組み合わせ、適切な溶離剤で溶出することによって分離、精製することができる。

[0100] 尚、異性体を分離する必要がある場合には、上記各工程の反応終了後又は所望工程の終了後の適切な時期に、上記分離精製手段によって分離することができる。

[0101] C法は、一般式(III)を有する化合物を製造する方法である。

[0102] [化13]

C法



[0103] 上記式中、 $\text{R}^1$ 、 $\text{R}^2$ 、 $\text{R}^4$ 、 $\text{R}^5$ 、 $\text{R}^6$ 及びQは、前述したものと同意義を示す。

[0104]  $\text{R}^7$ は、炭素数1乃至20個のアルキル基、ヘテロ原子が介在する炭素数2乃至20個のアルキル基、アリール基又は芳香族複素環基で置換された炭素数1乃至20個のアルキル基、炭素数2乃至20個のアルキニル基、ヘテロ原子が介在する炭素数3乃至20個のアルキニル基、アリール基又は芳香族複素環基で置換された炭素数2乃至20個のアルキニル基、炭素数2乃至20個のアルケニル基、ヘテロ原子が介在する炭素数3乃至20個のアルケニル基、アリール基又は芳香族複素環基で置換された炭素数2乃至20個のアルケニル基、アリール基又は芳香族複素環基で置換されたヘテロ原子が介在する炭素数2乃至20個のアルキル基又は炭素数3乃至20個のシ



クロアルキル基を示す。

- [0105]  $R^7$ の定義における「炭素数1乃至20個のアルキル基」は、例えば、前記「低級アルキル基」、ヘプチル、1-メチルヘキシル、2-メチルヘキシル、3-メチルヘキシル、4-メチルヘキシル、5-メチルヘキシル、1-プロピルブチル、4, 4-ジメチルペンチル、オクチル、1-メチルヘプチル、2-メチルヘプチル、3-メチルヘプチル、4-メチルヘプチル、5-メチルヘプチル、6-メチルヘプチル、1-プロピルペンチル、2-エチルヘキシル、5, 5-ジメチルヘキシル、ノニル、3-メチルオクチル、4-メチルオクチル、5-メチルオクチル、6-メチルオクチル、1-プロピルヘキシル、2-エチルヘプチル、6, 6-ジメチルヘプチル、デシル、1-メチルノニル、3-メチルノニル、8-メチルノニル、3-エチルオクチル、3, 7-ジメチルオクチル、7, 7-ジメチルオクチル、ウンデシル、4, 8-ジメチルノニル、ドデシル、トリデシル、テトラデシル、ペンタデシル、3, 7, 11-トリメチルドデシル、ヘキサデシル、4, 8, 12-トリメチルトリデシル、1-メチルペンタデシル、14-メチルペンタデシル、13, 13-ジメチルテトラデシル、ヘプタデシル、15-メチルヘキサデシル、オクタデシル、1-メチルヘプタデシル、ノナデシル、アイコシル又は3, 7, 11, 15-テトラメチルヘキサデシル基のような炭素数1乃至20個の直鎖又は分枝鎖アルキル基であり、好適には、炭素数2乃至10個のアルキル基である。

- [0106] 上記において、 $R^7$ の定義における「ヘテロ原子が介在する炭素数2乃至20個のアルキル基」は、前記「炭素数1乃至20個のアルキル基」の内の「炭素数2乃至20個のアルキル基」が、同一又は異なって、1又は2個の、硫黄原子、酸素原子又は窒素原子で介在されている基を示し、例えば、メチルチオメチル、1-メチルチオエチル、2-メチルチオエチル、エチルチオメチル、1-メチルチオプロピル、2-メチルチオプロピル、3-メチルチオプロピル、2-エチルチオエチル、2-メチル-2-メチルチオエチル、1-メチルチオブチル、2-メチルチオブチル、3-メチルチオブチル、2-エチルチオプロピル、3-メチル-3-メチルチオプロピル、4-メチルチオペンチル、3-メチルチオペンチル、2-メチルチオペンチル、1-メチルチオペンチル、3, 3-ジメチルチオブチル、2, 2-ジメチルチオブチル、1, 1-ジメチルチオブチル、1-メチル-2-メチルチオブチル、1, 3-ジメチルチオブチル、2, 3-ジメチルチオブチル、2-エチルチオブ

チル、1-メチルチオヘキシル、2-メチルチオヘキシル、3-メチルチオヘキシル、4-メチルチオヘキシル、5-メチルチオヘキシル、1-プロピルチオブチル、4-メチル-4-メチルチオペンチル、1-メチルチオヘブチル、2-メチルチオヘブチル、3-メチルチオヘブチル、4-メチルチオヘブチル、5-メチルチオヘブチル、6-メチルチオヘブチル、1-プロピルチオペンチル、2-エチルチオヘキシル、5-メチル-5-メチルチオヘキシル、3-メチルチオオクチル、4-メチルチオオクチル、5-メチルチオオクチル、6-メチルチオオクチル、1-プロピルチオヘキシル、2-エチルチオヘブチル、6-メチル-6-メチルチオヘブチル、1-メチルチオノニル、3-メチルチオノニル、8-メチルチオノニル、3-エチルチオオクチル、3-メチル-7-メチルチオオクチル、7, 7-ジメチルチオオクチル、4-メチル-8-メチルチオノニル、3, 7-ジメチル-11-メチルチオドデシル、4, 8-ジメチル-12-メチルチオトリデシル、1-メチルチオペンタデシル、14-メチルチオペンタデシル、13-メチル-13-メチルチオテトラデシル、15-メチルチオヘキサデシル、1-メチルチオヘプタデシル又は3, 7, 11-トリメチル-15-メチルチオヘキサデシルのような1又は2個の硫黄原子で介在されている炭素数2乃至20個のアルキル基；

メチルオキシメチル、1-メチルオキシエチル、2-メチルオキシエチル、エチルオキシメチル、1-メチルオキシプロピル、2-メチルオキシプロピル、3-メチルオキシプロピル、2-エチルオキシエチル、2-メチル-2-メチルオキシエチル、1-メチルオキシブチル、2-メチルオキシブチル、3-メチルオキシブチル、2-エチルオキシプロピル、3-メチル-3-メチルオキシプロピル、4-メチルオキシペンチル、3-メチルオキシペンチル、2-メチルオキシペンチル、1-メチルオキシペンチル、3, 3-ジメチルオキシブチル、2, 2-ジメチルオキシブチル、1, 1-ジメチルオキシブチル、1-メチル-2-メチルオキシブチル、1, 3-ジメチルオキシブチル、2, 3-ジメチルオキシブチル、2-エチルオキシブチル、1-メチルオキシヘキシル、2-メチルオキシヘキシル、3-メチルオキシヘキシル、4-メチルオキシヘキシル、5-メチルオキシヘキシル、1-プロピルオキシブチル、4-メチル-4-メチルオキシペンチル、1-メチルオキシヘブチル、2-メチルオキシヘブチル、3-メチルオキシヘブチル、4-メチルオキシヘブチル、5-メチルオキシヘブチル、6-メチルオキシヘブチル、1-プロピルオキシペンチル、2-エ

チルオキシヘキシル、5-メチル-5-メチルオキシヘキシル、3-メチルオキシオクチル、4-メチルオキシオクチル、5-メチルオキシオクチル、6-メチルオキシオクチル、1-プロピルオキシヘキシル、2-エチルオキシヘプチル、6-メチル-6-メチルオキシヘプチル、1-メチルオキシノニル、3-メチルオキシノニル、8-メチルオキシノニル、3-エチルオキシオクチル、3-メチル-7-メチルオキシオクチル、7, 7-ジメチルオキシオクチル、4-メチル-8-メチルオキシノニル、3, 7-ジメチル-11-メチルオキシドデシル、4, 8-ジメチル-12-メチルオキシトリデシル、1-メチルオキシペンタデシル、14-メチルオキシペンタデシル、13-メチル-13-メチルオキシテトラデシル、15-メチルオキシヘキサデシル、1-メチルオキシヘプタデシル又は3, 7, 11-トリメチル-15-メチルオキシヘキサデシルのような1又は2個の酸素原子で介在されている炭素数2乃至20個のアルキル基；

N-メチルアミノメチル、1-(N-メチルアミノ)エチル、2-(N-メチルアミノ)エチル、N-エチルアミノメチル、1-(N-メチルアミノ)プロピル、2-(N-メチルアミノ)プロピル、3-(N-メチルアミノ)プロピル、2-(N-エチルアミノ)エチル、2-(N, N-ジメチルアミノ)エチル、1-(N-メチルアミノ)ブチル、2-(N-メチルアミノ)ブチル、3-(N-メチルアミノ)ブチル、2-(N-エチルアミノ)プロピル、3-(N, N-ジメチルアミノ)プロピル、4-(N-メチルアミノ)ペンチル、3-(N-メチルアミノ)ペンチル、2-(N-メチルアミノ)ペンチル、1-(N-メチルアミノ)ペンチル、3-(N, N-ジメチルアミノ)ブチル、2-(N, N-ジメチルアミノ)ブチル、1-(N, N-ジメチルアミノ)ブチル、1-メチル-2-(N-メチルアミノ)ブチル、1, 3-ジ(N-メチルアミノ)ブチル、2, 3-ジ(N-メチルアミノ)ブチル、2-(N-エチルアミノ)ブチル、1-(N-メチルアミノ)ヘキシル、2-(N-メチルアミノ)ヘキシル、3-(N-メチルアミノ)ヘキシル、4-(N-メチルアミノ)ヘキシル、5-(N-メチルアミノ)ヘキシル、1-(N-プロピルアミノ)ブチル、4-メチル-4-(N-メチルアミノ)ペンチル、1-(N-メチルアミノ)ヘプチル、2-(N-メチルアミノ)ヘプチル、3-(N-メチルアミノ)ヘプチル、4-(N-メチルアミノ)ヘプチル、5-(N-メチルアミノ)ヘプチル、6-(N-メチルアミノ)ヘプチル、1-(N-プロピルアミノ)ペンチル、2-(N-エチルアミノ)ヘキシル、5-メチル-5-(N-メチルアミノ)ヘキシル、3-(N-メチルアミノ)オクチル、4-(N-メチルアミノ)オクチル、5-(N-メチルアミノ)オクチル、6-(

N-メチルアミノ)オクチル、1-(N-プロピルアミノ)ヘキシル、2-(N-エチルアミノ)ヘプチル、6-メチル-6-(N-メチルアミノ)ヘプチル、1-(N-メチルアミノ)ノニル、3-(N-メチルアミノ)ノニル、8-(N-メチルアミノ)ノニル、3-(N-エチルアミノ)オクチル、3-メチル-7-(N-メチルアミノ)オクチル、7, 7-ジ(N-メチルアミノ)オクチル、4-メチル-8-(N-メチルアミノ)ノニル、3, 7-ジメチル-11-(N-メチルアミノ)ドデシル、4, 8-ジメチル-12-(N-メチルアミノ)トリデシル、1-(N-メチルアミノ)ペンタデシル、14-(N-メチルアミノ)ペンタデシル、13-メチル-13-(N-メチルアミノ)テトラデシル、15-(N-メチルアミノ)ヘキサデシル、1-(N-メチルアミノ)ヘプタデシル又は3, 7, 11-トリメチル-15-(N-メチルアミノ)ヘキサデシルのような1又は2個の窒素原子で介在されている炭素数2乃至20個のアルキル基であり、好適には、ヘテロ原子が介在する炭素数2乃至10個のアルキル基であり、更に好適には、ヘテロ原子が介在する炭素数2乃至5個のアルキル基である。

[0107] 上記において、 $R^7$ の定義における「アリール基又は芳香族複素環基で置換された炭素数1乃至20個のアルキル基」は、前記「炭素数1乃至20個のアルキル基」が、同一又は異なって、1乃至3個の「アリール基」又は「芳香族複素環基」で置換された基であり、好適には、アリール基又は芳香族複素環基で置換された炭素数2乃至5個のアルキル基である。

[0108] 「アリール基」とは、例えば、フェニル、インデニル、ナフチル、フェナンスレニル、アントラセニルのような炭素数5乃至14個の芳香族炭化水素基であり、好適には、フェニル基である。

[0109] 上記「アリール基」は、炭素数3乃至10個のシクロアルキル基と縮環していてもよく、例えば、2-インダニルのような基である。

[0110] 「芳香族複素環基」とは、硫黄原子、酸素原子又は／及び窒素原子を1乃至3個含む「5乃至7員芳香族複素環基」を示し、例えばフリル、チエニル、ピロリル、アゼピニル、ピラゾリル、イミダゾリル、オキサゾリル、イソキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、1, 2, 3-オキサジアゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、チアジアゾリル、ピラニル、ピリジル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニルのような芳香族複素環基であり、好適には、窒素原子を少なくとも1個含み、酸素原子又は硫黄原子を含んでいても

よい「5乃至7員複素環基」を示し、例えばピロリル、アゼピニル、ピラゾリル、イミダゾリル、オキサゾリル、イソキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、1, 2, 3-オキサジアゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、チアジアゾリル、ピリジル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニルのような芳香族複素環基である。

[0111] 上記「5乃至7員複素環基」は、他の環式基と縮環していてもよく、例えば、イソベンゾフラニル、クロメニル、キサントニル、フェノキサチイニル、インドリジニル、イソインドリル、インドリル、インダゾリル、プリニル、キノリジニル、イソキノリル、キノリル、フタラジニル、ナフチリジニル、キノキサリニル、キナゾリニル、カルバゾリル、カルボリニル、アクリジニル、イソインドリニルのような基であり、好適には、イソベンゾフラニル、クロメニル、キサントニル、フェノキサチイニル、インドリジニル、イソインドリル、インドリル又はインダゾリルであり、好適には、イソベンゾフラニル、クロメニル、キサントニル、フェノキサチイニル、インドリジニル、イソインドリル、インドリル又はインダゾリルである。

[0112] 上記において、R<sup>7</sup>の定義における「炭素数2乃至20個のアルキニル基」は、例えば、エチニル、2-プロピニル、1-メチル-2-プロピニル、1-エチル-2-プロピニル、2-ブチニル、1-メチル-2-ブチニル、1-エチル-2-ブチニル、3-ブチニル、1-メチル-3-ブチニル、2-メチル-3-ブチニル、1-エチル-3-ブチニル、2-ペンチニル、1-メチル-2-ペンチニル、3-ペンチニル、1-メチル-3-ペンチニル、2-メチル-3-ペンチニル、4-ペンチニル、1-メチル-4-ペンチニル、2-メチル-4-ペンチニル、2-ヘキシニル、3-ヘキシニル、4-ヘキシニル、5-ヘキシニル、2-ヘプチニル、3-ヘプチニル、4-ヘプチニル、5-ヘプチニル、6-ヘプチニル、1-メチル-5-ヘキシニル、2-メチル-5-ヘキシニル、3-メチル-5-ヘキシニル、4-メチル-5-ヘキシニル、5-メチル-3-ヘキシニル、1-プロピル-3-ブチニル、4, 4-ジメチル-2-ペンチニル、7-オクチニル、1-メチル-6-ヘプチニル、2-メチル-6-ヘプチニル、3-メチル-6-ヘプチニル、4-メチル-6-ヘプチニル、5-メチル-6-ヘプチニル、6-メチル-4-ヘプチニル、1-プロピル-4-ペンチニル、2-エチル-5-ヘキシニル、5, 5-ジメチル-3-ヘキシニル、7-ノニル、3-メチル-7-オクチニル、4-メチル-7-オクチニル、5-メチル-7-オクチニル、6-メチル-7-オクチニル、1-プロピル-5-ヘキシニル、2-エチル-6-ヘプチニル、6, 6-ジメチル-4-ヘプチニル、9-デシニル、1-

メチル-8-ノニル、3-メチル-8-ノニル、8-メチル-6-ノニル、3-エチル-7-  
オクチル、3, 7-ジメチル-4-オクチル、7, 7-ジメチル-5-オクチル、10-ウ  
ンデシル、4, 8-ジメチル-6-ノニル、11-ドデシル、12-トリデシル、13-  
テトラデシル、14-ペンタデシル、3, 7, 11-トリメチル-9-ドデシル、15-ヘキ  
サデシル、4, 8, 12-トリメチル-10-トリデシル、1-メチル-14-ペンタデシル  
、14-メチル-12-ペンタデシル、13, 13-ジメチル-12-テトラデシル、16-ヘ  
プタデシル、15-メチル-13-ヘキサデシル、17-オクタデシル、1-メチル-16  
-ヘプタデシル、18-ノナデシル、19-アイコシル又は3, 7, 11, 15-テトラメ  
チル-13-ヘキサデシル基のような炭素数2乃至20個の直鎖又は分枝鎖アルキニ  
ル基であり、好適には、炭素数2乃至10個のアルキニル基であり、更に好適には、炭  
素数2乃至5個のアルキニル基である。

- [0113] 上記において、 $R^7$ の定義における「ヘテロ原子が介在する炭素数3乃至20個のアルキニル基」は、前述の「炭素数2乃至20個のアルキニル基」の内の「炭素数3乃至20個のアルキニル基」が、同一又は異なって、1又は2個の、硫黄原子、酸素原子又は窒素原子で介在されている基を示し、例えば、2-メチルチオエチル、1-メチルチオ-2-プロピル、3-メチルチオ-1-プロピル、1-メチルチオ-3-ブチル、2-メチルチオ-3-ブチル、1-エチルチオ-2-プロピル、3-メチル-3-メチルチオ-1-プロピル、4-メチルチオ-2-ペンチル、3-メチルチオ-4-ペンチル、2-メチルチオ-3-ペンチル、1-メチルチオ-3-ペンチル、3, 3-ジメチルチオ-1-ブチル、2, 2-ジメチルチオ-3-ブチル、1, 1-ジメチルチオ-3-ブチル、1-メチル-2-メチルチオ-3-ブチル、2-エチルチオ-3-ブチル、1-メチルチオ-5-ヘキシル、2-メチルチオ-5-ヘキシル、3-メチルチオ-5-ヘキシル、4-メチルチオ-5-ヘキシル、5-メチルチオ-3-ヘキシル、1-プロピルチオ-2-ブチル、4-メチル-4-メチルチオ-2-ペンチル、1-メチルチオ-6-ヘプチル、2-メチルチオ-6-ヘプチル、3-メチルチオ-6-ヘプチル、4-メチルチオ-6-ヘプチル、5-メチルチオ-6-ヘプチル、6-メチルチオ-4-ヘプチル、1-プロピルチオ-4-ペンチル、2-エチルチオ-5-ヘキシル、5-メチル-5-メチルチオ-3-ヘキシル、3-メチルチオ-7-オクチル、4-メチルチオ-7-オクチル、5-

メチルチオ-7-オクチニル、6-メチルチオ-7-オクチニル、1-プロピルチオ-5-ヘキシニル、2-エチルチオ-6-ヘプチニル、6-メチル-6-メチルチオ-4-ヘプチニル、1-メチルチオ-8-ノニル、3-メチルチオ-8-ノニル、8-メチルチオ-6-ノニル、3-エチルチオ-7-オクチニル、3-メチル-7-メチルチオ-4-オクチニル、7、7-ジメチルチオ-5-オクチニル、4-メチル-8-メチルチオ-6-ノニル、3、7-ジメチル-11-メチルチオ-9-ドデシニル、4、8-ジメチル-12-メチルチオ-10-トリデシニル、1-メチルチオ-14-ペンタデシニル、14-メチルチオ-12-ペンタデシニル、13-メチル-13-メチルチオ-11-テトラデシニル、15-メチルチオ-13-ヘキサデシニル、1-メチルチオ-16-ヘプタデシニル又は3、7、11-トリメチル-15-メチルチオ-13-ヘキサデシニルのような1又は2個の硫黄原子で介在されている炭素数3乃至20個のアルキニル基；

2-メチルオキシエチニル、1-メチルオキシ-2-プロピニル、3-メチルオキシ-1-プロピニル、2-エチルオキシエチニル、1-メチルオキシ-3-ブチニル、2-メチルオキシ-3-ブチニル、1-エチルオキシ-2-プロピニル、3-メチル-3-メチルオキシ-1-プロピニル、4-メチルオキシ-2-ペンチニル、3-メチルオキシ-4-ペンチニル、2-メチルオキシ-4-ペンチニル、1-メチルオキシ-4-ペンチニル、3、3-ジメチルオキシ-1-ブチニル、2、2-ジメチルオキシ-3-ブチニル、1、1-ジメチルオキシ-3-ブチニル、1-メチル-2-メチルオキシ-3-ブチニル、2-エチルオキシ-3-ブチニル、1-メチルオキシ-5-ヘキシニル、2-メチルオキシ-5-ヘキシニル、3-メチルオキシ-5-ヘキシニル、4-メチルオキシ-5-ヘキシニル、5-メチルオキシ-3-ヘキシニル、1-プロピルオキシ-3-ブチニル、4-メチル-4-メチルオキシ-2-ペンチニル、1-メチルオキシ-6-ヘプチニル、2-メチルオキシ-6-ヘプチニル、3-メチルオキシ-6-ヘプチニル、4-メチルオキシ-6-ヘプチニル、5-メチルオキシ-6-ヘプチニル、6-メチルオキシ-6-ヘプチニル、1-プロピルオキシ-6-ペンチニル、2-エチルオキシ-5-ヘキシニル、5-メチル-5-メチルオキシ-3-ヘキシニル、3-メチルオキシ-7-オクチニル、4-メチルオキシ-7-オクチニル、5-メチルオキシ-7-オクチニル、6-メチルオキシ-7-オクチニル、1-プロピルオキシ-5-ヘキシニル、2-エチルオキシ-6-ヘプチニル、6-メチル-6-メチルオキシ-4-ヘプチニル、1-メチルオキシ-8-ノ

ニル、3-メチルオキシ-8-ノニル、8-メチルオキシ-6-ノニル、3-エチルオキシ-7-オクチル、3-メチル-7-メチルオキシ-6-オクチル、7, 7-ジメチルオキシ-5-オクチル、4-メチル-8-メチルオキシ-6-ノニル、3, 7-ジメチル-11-メチルオキシ-9-ドデシル、4, 8-ジメチル-12-メチルオキシ-10-トリデシル、1-メチルオキシ-14-ペンタデシル、14-メチルオキシ-12-ペンタデシル、13-メチル-13-メチルオキシ-11-テトラデシル、15-メチルオキシ-13-ヘキサデシル、1-メチルオキシ-14-ヘプタデシル又は3, 7, 11-トリメチル-15-メチルオキシ-13-ヘキサデシルのような1又は2個の酸素原子で介在されている炭素数3乃至20個のアルキニル基；

2-(N-メチルアミノ)エチル、1-(N-メチルアミノ)-2-プロピル、3-(N-メチルアミノ)-1-プロピル、2-(N-エチルアミノ)エチル、2-(N, N-ジメチルアミノ)エチル、1-(N-メチルアミノ)-3-ブチル、2-(N-メチルアミノ)-3-ブチル、3-(N-メチルアミノ)-1-ブチル、3-(N-エチルアミノ)-1-プロピル、3-(N, N-ジメチルアミノ)-1-プロピル、4-(N-メチルアミノ)-2-ペンチル、3-(N-メチルアミノ)-4-ペンチル、2-(N-メチルアミノ)-4-ペンチル、1-(N-メチルアミノ)-4-ペンチル、3-(N, N-ジメチルアミノ)-1-ブチル、2-(N, N-ジメチルアミノ)-3-ブチル、1-(N, N-ジメチルアミノ)-3-ブチル、1-メチル-2-(N-メチルアミノ)-3-ブチル、2-(N-エチルアミノ)-3-ブチル、1-(N-メチルアミノ)-5-ヘキシル、2-(N-メチルアミノ)-5-ヘキシル、3-(N-メチルアミノ)-5-ヘキシル、4-(N-メチルアミノ)-5-ヘキシル、5-(N-メチルアミノ)-3-ヘキシル、1-(N-プロピルアミノ)-3-ブチル、4-メチル-4-(N-メチルアミノ)-2-ペンチル、1-(N-メチルアミノ)-6-ヘプチル、2-(N-メチルアミノ)-6-ヘプチル、3-(N-メチルアミノ)-6-ヘプチル、4-(N-メチルアミノ)-6-ヘプチル、5-(N-メチルアミノ)-6-ヘプチル、6-(N-メチルアミノ)-6-ヘプチル、1-(N-プロピルアミノ)-4-ペンチル、2-(N-エチルアミノ)-5-ヘキシル、5-メチル-5-(N-メチルアミノ)-5-ヘキシル、3-(N-メチルアミノ)-7-オクチル、4-(N-メチルアミノ)-7-オクチル、5-(N-メチルアミノ)-7-オクチル、6-(N-メチルアミノ)-7-オクチル、1-(N-プロピルアミノ)-5-ヘキシル、2-(N-エチルア



ミノ)-6-ヘプチニル、6-メチル-6-(N-メチルアミノ)-6-ヘプチニル、1-(N-メチルアミノ)-8-ノニル、3-(N-メチルアミノ)-8-ノニル、8-(N-メチルアミノ)-6-ノニル、3-(N-エチルアミノ)-7-オクチニル、3-メチル-7-(N-メチルアミノ)-5-オクチニル、7, 7-ジ(N-メチルアミノ)-5-オクチニル、4-メチル-8-(N-メチルアミノ)-6-ノニル、3, 7-ジメチル-11-(N-メチルアミノ)-9-ドデシニル、4, 8-ジメチル-12-(N-メチルアミノ)-10-トリデシニル、1-(N-メチルアミノ)-14-ペンタデシニル、14-(N-メチルアミノ)-14-ペンタデシニル、13-メチル-13-(N-メチルアミノ)-11-テトラデシニル、15-(N-メチルアミノ)-13-ヘキサデシニル、1-(N-メチルアミノ)-16-ヘプタデシニル又は3, 7, 11-トリメチル-15-(N-メチルアミノ)-15-ヘキサデシニルのような1又は2個の窒素原子で介在されている炭素数3乃至20個のアルキニル基であり、好適には、ヘテロ原子が介在する炭素数3乃至10個のアルキニル基であり、更に好適には、ヘテロ原子が介在する炭素数3乃至5個のアルキニル基である。

[0114] 上記において、 $R^7$ の定義における「アリール基又は芳香族複素環基で置換された炭素数2乃至20個のアルキニル基」は、前述の「炭素数2乃至20個のアルキニル基」が、同一又は異なって、1乃至3個の、前述の「アリール基」又は前述の「芳香族複素環基」で置換された基を示し、好適には、アリール基又は芳香族複素環基で置換された炭素数2乃至5個のアルキニル基であり、例えば、2-フェニルエチニル、3-フェニル-1-プロピニル、1-フェニル-2-プロピニル、3-(4-メチルフェニル)-1-プロピニル、4-フェニル-2-ブチニル、3-フェニル-1-ブチニル、4-(4-メチルフェニル)-2-ブチニル、5-フェニル-3-ペンチニル、4-フェニル-2-ペンチニル、3-フェニル-1-ペンチニルである。

[0115] 上記において、 $R^7$ の定義における「炭素数2乃至20個のアルケニル基」は、例えば、エテニル、2-プロペニル、1-メチル-2-プロペニル、2-メチル-2-プロペニル、2-エチル-2-プロペニル、2-ブテニル、1-メチル-2-ブテニル、2-メチル-2-ブテニル、1-エチル-2-ブテニル、3-ブテニル、1-メチル-3-ブテニル、2-メチル-3-ブテニル、1-エチル-3-ブテニル、2-ペンテニル、1-メチル-2-ペンテニル、2-メチル-2-ペンテニル、3-ペンテニル、1-メチル-3-ペンテニル、2-メチル-3-ペン

テニル、4-ペンテニル、1-メチル-4-ペンテニル、2-メチル-4-ペンテニル、2-ヘキセニル、3-ヘキセニル、4-ヘキセニル、5-ヘキセニル、6-ヘプテニル、1-メチル-5-ヘキセニル、2-メチル-5-ヘキセニル、3-メチル-5-ヘキセニル、4-メチル-5-ヘキセニル、5-メチル-5-ヘキセニル、1-プロピル-3-ブテニル、4, 4-ジメチル-2-ペンテニル、7-オクテニル、1-メチル-6-ヘプテニル、2-メチル-6-ヘプテニル、3-メチル-6-ヘプテニル、4-メチル-6-ヘプテニル、5-メチル-6-ヘプテニル、6-メチル-6-ヘプテニル、1-プロピル-4-ペンテニル、2-エチル-5-ヘキセニル、5, 5-ジメチル-3-ヘキセニル、8-ノネニル、3-メチル-7-オクテニル、4-メチル-7-オクテニル、5-メチル-7-オクテニル、6-メチル-7-オクテニル、1-プロピル-5-ヘキセニル、2-エチル-6-ヘプテニル、6, 6-ジメチル-4-ヘプテニル、9-デセニル、1-メチル-8-ノネニル、3-メチル-8-ノネニル、8-メチル-8-ノネニル、3-エチル-7-オクテニル、3, 7-ジメチル-7-オクテニル、7, 7-ジメチル-7-オクテニル、10-ウンデセニル、4, 8-ジメチル-8-ノネニル、9-ドデセニル、12-トリデセニル、13-テトラデセニル、14-ペンタデセニル、3, 7, 11-トリメチル-11-ドデセニル、15-ヘキサデセニル、4, 8, 12-トリメチル-12-トリデセニル、1-メチル-14-ペンタデセニル、14-メチル-14-ペンタデセニル、13, 13-ジメチル-13-テトラデセニル、16-ヘプタデセニル、15-メチル-15-ヘキサデセニル、17-オクタデセニル、1-メチル-16-ヘプタデセニル、18-ノナデセニル、19-アイコセニル又は3, 7, 11, 15-テトラメチル-15-ヘキサデセニル基のような炭素数2乃至20の直鎖又は分枝鎖アルケニル基であり、好適には、炭素数2乃至10個のアルケニル基である。

- [0116] 上記において、 $R^7$ の定義における「ヘテロ原子が介在する炭素数3乃至20個のアルケニル基」は、前記「炭素数2乃至20個のアルケニル基」の内の「炭素数3乃至20個のアルケニル基」が、同一又は異なって、1又は2個の、硫黄原子、酸素原子又は窒素原子で介在されている基を示し、例えば、1-メチルチオエテニル、2-メチルチオエテニル、1-メチルチオ-2-プロペニル、2-メチルチオ-2-プロペニル、3-メチルチオ-1-プロペニル、2-エチルチオエテニル、2-メチル-2-メチルチオエテニル、1-メチルチオ-3-ブテニル、2-メチルチオ-3-ブテニル、3-メチルチオ-3-ブテニル、2-エチルチオ-2-プロペニル、3-メチル-3-メチルチオ-1-プロペニル、

4-メチルチオ-4-ペンテニル、3-メチルチオ-4-ペンテニル、2-メチルチオ-4-ペンテニル、1-メチルチオ-4-ペンテニル、3, 3-ジメチルチオ-1-ブテニル、2, 2-ジメチルチオ-3-ブテニル、1, 1-ジメチルチオ-3-ブテニル、1-メチル-2-メチルチオ-3-ブテニル、1, 3-ジメチルチオ-3-ブテニル、2, 3-ジメチルチオ-3-ブテニル、2-エチルチオ-3-ブテニル、1-メチルチオ-5-ヘキセニル、2-メチルチオ-5-ヘキセニル、3-メチルチオ-5-ヘキセニル、4-メチルチオ-5-ヘキセニル、5-メチルチオ-5-ヘキセニル、1-プロピルチオ-3-ブテニル、4-メチル-4-メチルチオ-4-ペンテニル、1-メチルチオ-6-ヘプテニル、2-メチルチオ-6-ヘプテニル、3-メチルチオ-6-ヘプテニル、4-メチルチオ-6-ヘプテニル、5-メチルチオ-6-ヘプテニル、6-メチルチオ-6-ヘプテニル、1-プロピルチオ-4-ペンテニル、2-エチルチオ-5-ヘキセニル、5-メチル-5-メチルチオ-5-ヘキセニル、3-メチルチオ-7-オクテニル、4-メチルチオ-7-オクテニル、5-メチルチオ-7-オクテニル、6-メチルチオ-7-オクテニル、1-プロピルチオ-5-ヘキセニル、2-エチルチオ-6-ヘプテニル、6-メチル-6-メチルチオ-6-ヘプテニル、1-メチルチオ-8-ノネニル、3-メチルチオ-8-ノネニル、8-メチルチオ-8-ノネニル、3-エチルチオ-7-オクテニル、3-メチル-7-メチルチオ-7-オクテニル、7, 7-ジメチルチオ-7-オクテニル、4-メチル-8-メチルチオ-8-ノネニル、3, 7-ジメチル-11-メチルチオ-11-ドデセニル、4, 8-ジメチル-12-メチルチオ-12-トリデセニル、1-メチルチオ-14-ペンタデセニル、14-メチルチオ-14-ペンタデセニル、13-メチル-13-メチルチオ-13-テトラデセニル、15-メチルチオ-15-ヘキサデセニル、1-メチルチオ-16-ヘプタデセニル又は3, 7, 11-トリメチル-15-メチルチオ-15-ヘキサデセニルのような1又は2個の硫黄原子で介在されている炭素数3乃至20個のアルケニル基；

1-メチルオキシエテニル、2-メチルオキシエテニル、1-メチルオキシ-2-プロペニル、2-メチルオキシ-2-プロペニル、3-メチルオキシ-2-プロペニル、2-エチルオキシエテニル、2-メチル-2-メチルオキシエテニル、1-メチルオキシ-3-ブテニル、2-メチルオキシ-3-ブテニル、3-メチルオキシ-3-ブテニル、2-エチルオキシ-2-プロペニル、3-メチル-3-メチルオキシ-2-プロペニル、4-メチルオキシ-4-ペンテニル、3-メチルオキシ-4-ペンテニル、2-メチルオキシ-4-ペンテニル、1-メチ

ルオキシ-4-ペンテニル、3, 3-ジメチルオキシ-3-ブテニル、2, 2-ジメチルオキシ-3-ブテニル、1, 1-ジメチルオキシ-3-ブテニル、1-メチル-2-メチルオキシ-3-ブテニル、1, 3-ジメチルオキシ-3-ブテニル、2, 3-ジメチルオキシ-3-ブテニル、2-エチルオキシ-3-ブテニル、1-メチルオキシ-5-ヘキセニル、2-メチルオキシ-5-ヘキセニル、3-メチルオキシ-5-ヘキセニル、4-メチルオキシ-5-ヘキセニル、5-メチルオキシ-5-ヘキセニル、1-プロピルオキシ-3-ブテニル、4-メチル-4-メチルオキシ-4-ペンテニル、1-メチルオキシ-6-ヘプテニル、2-メチルオキシ-6-ヘプテニル、3-メチルオキシ-6-ヘプテニル、4-メチルオキシ-6-ヘプテニル、5-メチルオキシ-6-ヘプテニル、6-メチルオキシ-6-ヘプテニル、1-プロピルオキシ-4-ペンテニル、2-エチルオキシ-5-ヘキセニル、5-メチル-5-メチルオキシ-5-ヘキセニル、3-メチルオキシ-7-オクテニル、4-メチルオキシ-7-オクテニル、5-メチルオキシ-7-オクテニル、6-メチルオキシ-7-オクテニル、1-プロピルオキシ-5-ヘキセニル、2-エチルオキシ-6-ヘプテニル、6-メチル-6-メチルオキシ-6-ヘプテニル、1-メチルオキシ-8-ノネニル、3-メチルオキシ-8-ノネニル、8-メチルオキシ-8-ノネニル、3-エチルオキシ-7-オクテニル、3-メチル-7-メチルオキシ-7-オクテニル、7, 7-ジメチルオキシ-7-オクテニル、4-メチル-8-メチルオキシ-8-ノネニル、3, 7-ジメチル-11-メチルオキシ-11-ドデセニル、4, 8-ジメチル-12-メチルオキシ-12-トリデセニル、1-メチルオキシ-14-ペンタデセニル、14-メチルオキシ-14-ペンタデセニル、13-メチル-13-メチルオキシ-11-テトラデセニル、15-メチルオキシ-15-ヘキサデセニル、1-メチルオキシ-16-ヘプタデセニル又は3, 7, 11-トリメチル-15-メチルオキシ-15-ヘキサデセニルのような1又は2個の酸素原子で介在されている炭素数3乃至20個のアルケニル基;

1-(N-メチルアミノ)エテニル、2-(N-メチルアミノ)エテニル、1-(N-メチルアミノ)-2-プロペニル、2-(N-メチルアミノ)-2-プロペニル、3-(N-メチルアミノ)-2-プロペニル、2-(N-エチルアミノ)エテニル、2-(N, N-ジメチルアミノ)エテニル、1-(N-メチルアミノ)-3-ブテニル、2-(N-メチルアミノ)-3-ブテニル、3-(N-メチルアミノ)-3-ブテニル、2-(N-エチルアミノ)-2-プロペニル、3-(N, N-ジメチルアミノ)-2-プロペニル、4-(N-メチルアミノ)-4-ペンテニル、3-(N-メチルアミノ)-4-

ペンテニル、2-(N-メチルアミノ)-4-ペンテニル、1-(N-メチルアミノ)-4-ペンテニル、3-(N, N-ジメチルアミノ)-3-ブテニル、2-(N, N-ジメチルアミノ)-3-ブテニル、1-(N, N-ジメチルアミノ)-3-ブテニル、1-メチル-2-(N-メチルアミノ)-3-ブテニル、1, 3-ジ(N-メチルアミノ)-3-ブテニル、2, 3-ジ(N-メチルアミノ)-3-ブテニル、2-(N-エチルアミノ)-3-ブテニル、1-(N-メチルアミノ)-5-ヘキセニル、2-(N-メチルアミノ)-5-ヘキセニル、3-(N-メチルアミノ)-5-ヘキセニル、4-(N-メチルアミノ)-5-ヘキセニル、5-(N-メチルアミノ)-5-ヘキセニル、1-(N-プロピルアミノ)-3-ブテニル、4-メチル-4-(N-メチルアミノ)-4-ペンテニル、1-(N-メチルアミノ)-6-ヘプテニル、2-(N-メチルアミノ)-6-ヘプテニル、3-(N-メチルアミノ)-6-ヘプテニル、4-(N-メチルアミノ)-6-ヘプテニル、5-(N-メチルアミノ)-6-ヘプテニル、6-(N-メチルアミノ)-6-ヘプテニル、1-(N-プロピルアミノ)-4-ペンテニル、2-(N-エチルアミノ)-5-ヘキセニル、5-メチル-5-(N-メチルアミノ)-3-ヘキセニル、3-(N-メチルアミノ)-7-オクテニル、4-(N-メチルアミノ)-7-オクテニル、5-(N-メチルアミノ)-7-オクテニル、6-(N-メチルアミノ)-7-オクテニル、1-(N-プロピルアミノ)-5-ヘキセニル、2-(N-エチルアミノ)-6-ヘプテニル、6-メチル-6-(N-メチルアミノ)-6-ヘプテニル、1-(N-メチルアミノ)-8-ノネニル、3-(N-メチルアミノ)-8-ノネニル、8-(N-メチルアミノ)-8-ノネニル、3-(N-エチルアミノ)-7-オクテニル、3-メチル-7-(N-メチルアミノ)-7-オクテニル、7, 7-ジ(N-メチルアミノ)-5-オクテニル、4-メチル-8-(N-メチルアミノ)-8-ノネニル、3, 7-ジメチル-11-(N-メチルアミノ)-11-ドデセニル、4, 8-ジメチル-12-(N-メチルアミノ)-12-トリデセニル、1-(N-メチルアミノ)-14-ペンタデセニル、14-(N-メチルアミノ)-14-ペンタデセニル、13-メチル-13-(N-メチルアミノ)-13-テトラデセニル、15-(N-メチルアミノ)-15-ヘキサデセニル、1-(N-メチルアミノ)-16-ヘプタデセニル又は3, 7, 11-トリメチル-15-(N-メチルアミノ)-15-ヘキサデセニルのような1又は2個の窒素原子で介在されている炭素数3乃至20個のアルケニル基であり、好適には、ヘテロ原子が介在する炭素数3乃至10個のアルケニル基である。

[0117] 上記において、R<sup>7</sup>の定義における「アリール基又は芳香族複素環基で置換された

炭素数2乃至20個のアルケニル基」は、前記「炭素数2乃至20個のアルケニル基」が、同一又は異なって、1乃至3個の、前記「アリール基」又は前記「芳香族複素環基」で置換された基であり、例えば、2-フェニルエテニル、3-フェニル-1-プロペニル、1-フェニル-2-プロペニル、3-(4-メチルフェニル)-1-プロペニル、4-フェニル-2-ブテニル、3-フェニル-1-ブテニル、4-(4-メチルフェニル)-2-ブテニル、5-フェニル-3-ペンテニル、4-フェニル-2-ペンテニル、3-フェニル-1-ペンテニルである。

- [0118] 上記において、 $R^7$ の定義における「アリール基又は芳香族複素環基で置換されたヘテロ原子が介在する炭素数1乃至20個のアルキル基」は、前記「ヘテロ原子が介在する炭素数2乃至20個のアルキル基」が、同一又は異なって、1又は3個の、前記「アリール基」又は前記「芳香族複素環基」で置換された基を示し、例えば、1-フェニルチオエチル、2-フェニルチオエチル、1-フェニルチオ-2-プロピル、2-フェニルチオ-2-プロピル、3-フェニルチオ-1-プロピル、2-(4-メチルフェニル)チオエチル、2-メチル-2-フェニルチオエチル、1-フェニルチオ-3-ブチル、2-フェニルチオ-3-ブチル、3-フェニルチオ-3-ブチル、2-(4-メチルフェニル)チオ-2-プロピル、3-メチル-3-フェニルチオ-1-プロピル、4-フェニルチオ-4-ペンチル、3-フェニルチオ-4-ペンチル、2-フェニルチオ-4-ペンチル、1-フェニルチオ-4-ペンチル、3, 3-ジフェニルチオ-1-ブチル、2, 2-ジフェニルチオ-3-ブチル、1, 1-ジフェニルチオ-3-ブチル、1-メチル-2-フェニルチオ-3-ブチル、1, 3-ジフェニルチオ-3-ブチル、2, 3-ジフェニルチオ-3-ブチル、2-(4-メチルフェニル)チオ-3-ブチル、1-フェニルチオ-5-ヘキシル、2-フェニルチオ-5-ヘキシル、3-フェニルチオ-5-ヘキシル、4-フェニルチオ-5-ヘキシル、5-フェニルチオ-5-ヘキシル、1-(4-エチルフェニル)チオ-3-ブチル、4-メチル-4-フェニルチオ-4-ペンチル、1-フェニルチオ-6-ヘプチル、2-フェニルチオ-6-ヘプチル、3-フェニルチオ-6-ヘプチル、4-フェニルチオ-6-ヘプチル、5-フェニルチオ-6-ヘプチル、6-フェニルチオ-6-ヘプチル、1-(4-エチルフェニル)チオ-4-ペンチル、2-(4-メチルフェニル)チオ-5-ヘキシル、5-メチル-5-フェニルチオ-5-ヘキシル、3-フェニルチオ-7-オクチル、4-フェニルチオ-7-オクチル、5-フェニルチオ-7-オクチル

ル、6-フェニルチオ-7-オクチル、1-(4-エチルフェニル)チオ-5-ヘキシル、2-(4-メチルフェニル)チオ-6-ヘプチル、6-メチル-6-フェニルチオ-6-ヘプチル、1-フェニルチオ-8-ノニル、3-フェニルチオ-8-ノニル、8-フェニルチオ-8-ノニル、3-(4-メチルフェニル)チオ-7-オクチル、3-メチル-7-フェニルチオ-7-オクチル、7, 7-ジフェニルチオ-7-オクチル、4-メチル-8-フェニルチオ-8-ノニル、3, 7-ジメチル-11-フェニルチオ-11-ドデシル、4, 8-ジメチル-12-フェニルチオ-12-トリデシル、1-フェニルチオ-14-ペンタデシル、14-フェニルチオ-14-ペンタデシル、13-メチル-13-フェニルチオ-13-テトラデシル、15-フェニルチオ-15-ヘキサデシル、1-フェニルチオ-16-ヘプタデシル又は3, 7, 11-トリメチル-15-フェニルチオ-15-ヘキサデシルのようなアリール基置換された1又は2個の硫黄原子で介在されている炭素数2乃至20個のアルキル基;

1-フェニルオキシエチル、2-フェニルオキシエチル、1-フェニルオキシ-2-プロピル、2-フェニルオキシ-2-プロピル、3-フェニルオキシ-2-プロピル、2-エチルオキシエチル、2-メチル-2-フェニルオキシエチル、1-フェニルオキシ-3-ブチル、2-フェニルオキシ-3-ブチル、3-フェニルオキシ-3-ブチル、2-エチルオキシ-2-プロピル、3-メチル-3-フェニルオキシ-2-プロピル、4-フェニルオキシ-4-ペンチル、3-フェニルオキシ-4-ペンチル、2-フェニルオキシ-4-ペンチル、1-フェニルオキシ-4-ペンチル、3, 3-ジフェニルオキシ-3-ブチル、2, 2-ジフェニルオキシ-3-ブチル、1, 1-ジフェニルオキシ-3-ブチル、1-メチル-2-フェニルオキシ-3-ブチル、1, 3-ジフェニルオキシ-3-ブチル、2, 3-ジフェニルオキシ-3-ブチル、2-(4-メチルフェニル)オキシ-3-ブチル、1-フェニルオキシ-5-ヘキシル、2-フェニルオキシ-5-ヘキシル、3-フェニルオキシ-5-ヘキシル、4-フェニルオキシ-5-ヘキシル、5-フェニルオキシ-5-ヘキシル、1-(4-エチルフェニル)オキシ-3-ブチル、4-メチル-4-フェニルオキシ-4-ペンチル、1-フェニルオキシ-6-ヘプチル、2-フェニルオキシ-6-ヘプチル、3-フェニルオキシ-6-ヘプチル、4-フェニルオキシ-6-ヘプチル、5-フェニルオキシ-6-ヘプチル、6-フェニルオキシ-6-ヘプチル、1-(4-エチルフェニル)オキシ-4-ペンチル、2-(4-メチルフェニル)オキシ-5-ヘキシル、5-メチル-5-フェニルオキシ-5-ヘキシル、3-フェニルオキシ-7-オク

チル、4-フェニルオキシ-7-オクチル、5-フェニルオキシ-7-オクチル、6-フェニルオキシ-7-オクチル、1-(4-エチルフェニル)オキシ-5-ヘキシル、2-(4-メチルフェニル)オキシ-6-ヘプチル、6-メチル-6-フェニルオキシ-6-ヘプチル、1-フェニルオキシ-8-ノニル、3-フェニルオキシ-8-ノニル、8-フェニルオキシ-8-ノニル、3-(4-メチルフェニル)オキシ-7-オクチル、3-メチル-7-フェニルオキシ-7-オクチル、7, 7-ジフェニルオキシ-7-オクチル、4-メチル-8-フェニルオキシ-8-ノニル、3, 7-ジメチル-11-フェニルオキシ-11-ドデシル、4, 8-ジメチル-12-フェニルオキシ-12-トリデシル、1-フェニルオキシ-14-ペンタデシル、14-フェニルオキシ-14-ペンタデシル、13-メチル-13-フェニルオキシ-11-テトラデシル、15-フェニルオキシ-15-ヘキサデシル、1-フェニルオキシ-16-ヘプタデシル又は3, 7, 11-トリメチル-15-フェニルオキシ-15-ヘキサデシルのようなアリール基置換された1又は2個の酸素原子で介在されている炭素数2乃至20個のアルキル基；

1-(N-フェニルアミノ)エチル、2-(N-フェニルアミノ)エチル、1-(N-フェニルアミノ)-2-プロピル、2-(N-フェニルアミノ)-2-プロピル、3-(N-フェニルアミノ)-2-プロピル、2-[N-(4-メチルフェニル)アミノ]エチル、2-(N, N-ジフェニルアミノ)エチル、1-(N-フェニルアミノ)-3-ブチル、2-(N-フェニルアミノ)-3-ブチル、3-(N-フェニルアミノ)-3-ブチル、2-[N-(4-メチルフェニル)アミノ]-2-プロピル、3-(N, N-ジフェニルアミノ)-2-プロピル、4-(N-フェニルアミノ)-4-ペンチル、3-(N-フェニルアミノ)-4-ペンチル、2-(N-フェニルアミノ)-4-ペンチル、1-(N-フェニルアミノ)-4-ペンチル、3-(N, N-ジフェニルアミノ)-3-ブチル、2-(N, N-ジフェニルアミノ)-3-ブチル、1-(N, N-ジフェニルアミノ)-3-ブチル、1-メチル-2-(N-フェニルアミノ)-3-ブチル、1, 3-ジ(N-フェニルアミノ)-3-ブチル、2, 3-ジ(N-フェニルアミノ)-3-ブチル、2-[N-(4-メチルフェニル)アミノ]-3-ブチル、1-(N-フェニルアミノ)-5-ヘキシル、2-(N-フェニルアミノ)-5-ヘキシル、3-(N-フェニルアミノ)-5-ヘキシル、4-(N-フェニルアミノ)-5-ヘキシル、5-(N-フェニルアミノ)-5-ヘキシル、1-[N-(4-エチルフェニル)アミノ]-3-ブチル、4-メチル-4-(N-フェニルアミノ)-4-ペンチル、1-(N-フェニルアミノ)-6-ヘプチル、2-(N-フェニルアミノ)-6-ヘプチル、3-(N-フェニルアミノ)-6-ヘプチル、4-(N-フェ



ニルアミノ)-6-ヘプチル、5-(N-フェニルアミノ)-6-ヘプチル、6-(N-フェニルアミノ)-6-ヘプチル、1-[N-(4-エチルフェニル)アミノ]-4-ペンチル、2-[N-(4-メチルフェニル)アミノ]-5-ヘキシル、5-メチル-5-(N-フェニルアミノ)-3-ヘキシル、3-(N-フェニルアミノ)-7-オクチル、4-(N-フェニルアミノ)-7-オクチル、5-(N-フェニルアミノ)-7-オクチル、6-(N-フェニルアミノ)-7-オクチル、1-[N-(4-エチルフェニル)アミノ]-5-ヘキシル、2-[N-(4-メチルフェニル)アミノ]-6-ヘプチル、6-メチル-6-(N-フェニルアミノ)-6-ヘプチル、1-(N-フェニルアミノ)-8-ノニル、3-(N-フェニルアミノ)-8-ノニル、8-(N-フェニルアミノ)-8-ノニル、3-[N-(4-メチルフェニル)アミノ]-7-オクチル、3-メチル-7-(N-フェニルアミノ)-7-オクチル、7, 7-ジ(N-フェニルアミノ)-5-オクチル、4-メチル-8-(N-フェニルアミノ)-8-ノニル、3, 7-ジメチル-11-(N-フェニルアミノ)-11-ドデシル、4, 8-ジメチル-12-(N-フェニルアミノ)-12-トリデシル、1-(N-フェニルアミノ)-14-ペンタデシル、14-(N-フェニルアミノ)-14-ペンタデシル、13-メチル-13-(N-フェニルアミノ)-13-テトラデシル、15-(N-フェニルアミノ)-15-ヘキサデシル、1-(N-フェニルアミノ)-16-ヘプタデシル又は3, 7, 11-トリメチル-15-(N-フェニルアミノ)-15-ヘキサデシルのようなアリール基置換された1又は2個の窒素原子で介在されている炭素数2乃至20個のアルキル基である。

[0119] 上記において、R<sup>7</sup>の定義における「炭素数2乃至20個のシクロアルキル基」は、例えば、前記「シクロアルキル基」、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル基のような低級シクロアルキル基であり、好適には、シクロプロピル基である。

[0120] 第C1工程

第C1工程は、一般式(X)を有する化合物を製造する工程であり、一般式(VIII)を有する化合物の一方のヒドロキシ基のみを、不活性溶媒の存在又は非存在下、リパーゼの存在下に、一般式(IX)を有する化合物を用いて選択的にアシル化することにより行なわれる。

[0121] 上記反応において使用される「リパーゼ」は、特に限定はなく、原料化合物の種類により最適なもの異なるが、好適には、*Pseudomonas* sp.、*Pseudomonas fluorescens*

、*Pseudomonas cepacia*、*Chromobacterium viscosum*、*Aspergillus niger*、*Aspergillus oryzae*、*Candida antarctica*、*Candida cylindracea*、*Candida lipolytica*、*Candida rugosa*、*Candida utilis*、*Penicillium roqueforti*、*Rhizopus arrhizus*、*Rhizopus delemar*、*Rhizopus javanicus*、*Rhizomucor miehei*、*Rhizopus niveus*、*Humicola lanuginosa*、*Mucor javanicus*、*Mucor miehei*、*Thermus aquaticus*、*Thermus flavus*、*Thermus thermophilus*等やhuman pancreas、hog pancreas、porcine pancreas、wheat germ由来のリパーゼであり、更に好適には、*Pseudomonas* sp.を固定化したものであり、例えば、immobilized lipase from *Pseudomonas* sp. (TOYOBO社製)である。酵素は部分的に又は完全に精製して用いることができるばかりではなく、固定化した形態で 사용할ことができる。

[0122] 上記反応において使用される一般式(IX)を有する化合物において好適な化合物としては、原料化合物の種類により最適なものが異なるが、*n*-ヘキサン酸 ビニルエステル、*n*-ヘプタン酸 ビニルエステル、*n*-ペンタン酸 ビニルエステル、酢酸 ビニルエステル等の直鎖状脂肪族カルボン酸 ビニルエステルであり、更に好適には、*n*-ヘキサン酸 ビニルエステルである。

[0123] 上記反応において使用される不活性溶媒は、特に限定はされないが、一般式(IX)を有する化合物のみでも良いし、また原料化合物の種類により最適なものが異なるが、各種有機溶媒、含水有機溶媒を使用することができ、好適には、ジイソプロピルエーテル、*t*-ブチルメチルエーテル、ジエチルエーテル、テトラヒドロフランのようなエーテル類；*n*-ヘキサン、*n*-ペンタンのような脂肪族炭化水素類；ベンゼン、トルエンのような芳香族炭化水素類；又はジクロロメタン、1, 2-ジクロロエタンのようなハロゲン化炭化水素類であり、更に好適には、エーテル類であり、特に好適には、ジイソプロピルエーテル又は*t*-ブチルメチルエーテルである。

[0124] 反応温度は、原料化合物、使用される溶媒、使用されるリパーゼの種類等によって異なるが、通常、-50℃乃至50℃であり、好適には、0℃乃至40℃である。

[0125] 反応時間は、原料化合物、使用される溶媒、使用されるリパーゼ、及び、反応温度等によって異なるが、通常、15分乃至150時間であり、好適には、30分乃至24時間である。

[0126] 第C2工程

第C2工程は、一般式(XI)を有する化合物を製造する工程であり、不活性溶媒中、酸化剤の存在下、一般式(X)を有する化合物を酸化することにより行なわれる。

[0127] 上記反応における酸化反応としては、一級アルコールからアルデヒドを生成する酸化反応であれば、特に限定はされないが、例えば、ジクロロメタン中、ピリジン及びクロム酸を用いて行われるCollins酸化;ジクロロメタン中、塩化クロム酸ピリジニウム(PCC)を用いて行われるPCC酸化;ジクロロメタン中、二クロム酸ピリジニウム(PDC)を用いて行われるPDC酸化;ジクロロメタン中、親電子剤(例えば無水酢酸、無水トリフルオロ酢酸、塩化チオニル、塩化スルフリル、塩化オキザリル、ジシクロヘキシルカルボジイミド、ジフェニルケテン-p-トリルイミン、N, N-ジエチルアミノアセチレン、三酸化硫黄・ピリジン錯体など)及びジメチルスルホキシド(DMSO)を用いて行われる、Swern酸化のような、DMSO酸化又はジクロロメタン若しくはベンゼン中、二酸化マンガンをを用いて行われる二酸化マンガ酸化などであり、好適には、PCC酸化、PDC酸化又はSwern酸化である。

[0128] 反応温度は、原料化合物、溶媒、酸化剤の種類等によって異なるが、通常、-78℃乃至80℃で行われ、好適には、-78℃乃至30℃である。

[0129] 反応時間は、原料化合物、溶媒、酸化剤の種類、反応温度等によって異なるが、通常10分間乃至48時間であり、好適には、30分間乃至24時間である。

[0130] 第C3工程

第C3工程は、一般式(XIII)を有する化合物を製造する工程であり、不活性溶媒中、塩基の存在下、一般式(XI)を有する化合物に、一般式(XII)を有する化合物を反応させることにより行われる。

[0131] 上記反応に使用される不活性溶媒としては、例えば、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン、ジエチレングリコールジメチルエーテルのようなエーテル類;トルエン、ベンゼン、キシレンのような芳香族炭化水素類;ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、ジクロロエタン、クロロベンゼン、ジクロロベンゼンのようなハロゲン化炭化水素類;アセトニトリル、プロピオニトリルのような低級アルキルニトリル類;又はホルムアミド、N, N-ジメチルホルムアミド、

N, N-ジメチルアセトアミド、ヘキサメチルリン酸トリアミドのようなアミド類であり、好適には、エーテル類であり、更に好適には、テトラヒドロフランである。

[0132] 上記反応に使用される塩基としては、特に限定はされないが、例えば、メチルリチウム、エチルリチウム、プロピルリチウム、ブチルリチウムのようなアルキルリチウム類；炭酸リチウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウムのようなアルカリ金属炭酸塩類；炭酸水素リチウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウムのようなアルカリ金属重炭酸塩類；水素化リチウム、水素化ナトリウム、水素化カリウムのようなアルカリ金属水素化物類；水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウムのようなアルカリ金属水酸化物類；リチウムメトキシド、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウム $t$ -ブトキシドのようなアルカリ金属アルコキシド類；又はトリエチルアミン、トリブチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、N-メチルモルホリン、ピリジン、4-(N, N-ジメチルアミノ)ピリジン、N, N-ジメチルアニリン、N, N-ジエチルアニリン、1, 5-ジアザビシクロ[4. 3. 0]ノナ-5-エン、1, 4-ジアザビシクロ[2. 2. 2]オクタン(DABCO)、1, 8-ジアザビシクロ[5. 4. 0]-7-ウンデセン(DBU)のような有機アミン類であり、好適には、アルカリ金属アルコキシド類であり、更に好適には、カリウム $t$ -ブトキシドである。

[0133] 反応温度は、原料化合物、溶媒、塩基の種類等によって異なるが、通常、-78℃乃至200℃で行われるが、好適には、-50℃乃至150℃であり、更に好適には、0℃である。

[0134] 反応時間は、原料化合物、溶媒、塩基、反応温度等により異なるが、通常、15分乃至48時間(好適には、30分間乃至8時間)である。

#### [0135] 第C4工程

第C4工程は、一般式(XIV)を有する化合物を製造する工程であり、不活性溶媒中、塩基の存在下、一般式(XIII)を有する化合物を加水分解することにより行われる。

[0136] 上記反応に使用される不活性溶媒としては、特に限定はされないが、例えば、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン、ジエチレングリコールジメチルエーテルのようなエーテル類；メタノール、エタノール、 $n$ -プロパノール、イソプロパノール、 $n$ -ブタノール、イソブタノール、 $t$ -ブタノール、イソアミルアルコール、ジエチレングリコール、グリセリン、オクタノール、シクロ

ヘキサノール、メチルセロソルブのようなアルコール類;ホルムアミド、N, N-ジメチルホルムアミド、N, N-ジメチルアセトアミド、ヘキサメチルリン酸トリアミドのようなアミド類;水;又は上記溶媒の混合溶媒或いは上記溶媒と水との混合溶媒であり、好適には、アルコール類とエーテル類と水との混合溶媒またはアルコール類と水との混合溶媒であり、更に好適には、メタノールとテトラヒドロフランと水との混合溶媒又はメタノールと水との混合溶媒である。

[0137] 上記反応に使用される塩基は、目的の加水分解反応以外に作用しないものであれば、特に限定はされないが、例えば、前述のA法第A3工程において使用されるものと同様のものであり、好適には、アルカリ金属水酸化物類であり、更に好適には、水酸化ナトリウムである。

[0138] 反応温度は、原料化合物、溶媒、塩基の種類等によって異なるが、通常、-78℃乃至150℃であり、好適には、-50℃乃至100℃であり、更に好適には、室温付近である。

[0139] 反応時間は、原料化合物、塩基、溶媒、反応温度等により異なるが、通常、15分乃至48時間であり、好適には、30分間乃至6時間である。

[0140] 第C5工程

第C5工程は、一般式(XV)を有する化合物を製造する工程であり、不活性溶媒中、一般式(XIV)を有する化合物を塩基と反応させることにより行われる。

[0141] 上記反応に使用される不活性溶媒としては、特に限定はされないが、例えば、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン、ジエチレングリコールジメチルエーテルのようなエーテル類;メタノール、エタノール、n-プロパノール、イソプロパノール、n-ブタノール、イソブタノール、t-ブタノール、イソアミルアルコール、ジエチレングリコール、グリセリン、オクタノール、シクロヘキサノール、メチルセロソルブのようなアルコール類;ホルムアミド、N, N-ジメチルホルムアミド、N, N-ジメチルアセトアミド、ヘキサメチルリン酸トリアミドのようなアミド類;水;又は上記溶媒の混合溶媒或いは上記溶媒と水との混合溶媒であり、好適には、エーテル類又はアミド類であり、更に好適には、テトラヒドロフランである。

[0142] 上記反応に使用される塩基は、通常の反応において塩基として使用されるもので

あれば、特に限定はされないが、例えば、前述のA法第A3工程において使用されるものと同様のものであり、好適には、金属アルコキンド類であり、更に好適には、カリウム-*t*-ブトキンドである。

[0143] 反応温度は、原料化合物、溶媒、塩基の種類等によって異なるが、通常、 $-78^{\circ}\text{C}$ 乃至 $150^{\circ}\text{C}$ で行われ、好適には、 $-50^{\circ}\text{C}$ 乃至 $100^{\circ}\text{C}$ であり、更に好適には、 $0^{\circ}\text{C}$ 乃至室温である。

[0144] 反応時間は、原料化合物、溶媒、塩基、反応温度等により異なるが、通常、15分乃至48時間であり、好適には、30分間乃至8時間である。

[0145] 本第C5工程は、また、一般式(XIV)を有する化合物のアミノ基の保護基を脱保護した後、N, N-カルボニルジイミダゾールや炭酸ジメチル、炭酸ジエチルのようなアシル化剤と反応させることによっても行なうことができる。

[0146] 第C6工程

第C6工程は、一般式(II)を有する化合物を製造する工程であり、不活性溶媒中、還元剤の存在下、一般式(XV)を有する化合物を還元することにより行なわれ、好適には、水素雰囲気下、接触還元することにより行われる。

[0147] 上記反応に使用される不活性溶媒としては、特に限定はされないが、例えば、ヘキサン、ヘプタン、リグロイン、石油エーテルのような脂肪族炭化水素類；トルエン、ベンゼン、キシレンのような芳香族炭化水素類；ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、ジクロロエタン、クロロベンゼン、ジクロロベンゼンのようなハロゲン化炭化水素類；酢酸メチル、酢酸エチル、酢酸プロピル、酢酸ブチル、炭酸ジエチルのようなエステル類；ジエチルエーテル、ジオキサン、テトラヒドロフラン、ジメトキシエタン、ジエチレングリコールジメチルエーテルのようなエーテル類；ホルムアミド、N, N-ジメチルホルムアミド、N, N-ジメチルアセトアミド、ヘキサメチルリン酸トリアミドのようなアミド類；メタノール、エタノール、*n*-プロパノール、イソプロパノール、*n*-ブタノール、イソブタノール、*t*-ブタノール、イソアミルアルコール、ジエチレングリコール、グリセリン、オクタノール、シクロヘキサノール、メチルセロソルブのようなアルコール類；ギ酸又は酢酸のような有機酸類；塩酸水、硫酸水のような無機酸水溶液類；又は水或いは上記溶媒と水との混合溶媒である。好適には、アルコール類又はエーテル類であり、更に

好適には、メタノールである。

- [0148] 上記反応に使用される還元剤としては、通常の接触還元反応において使用されるものであれば、特に限定はされないが、例えば、パラジウム-黒、パラジウム-炭素、ラネーニッケル、酸化白金、白金黒、ロジウム-酸化アルミニウム、トリフェニルホスフィン-塩化ロジウム、パラジウム-硫酸バリウムであり、好適には、パラジウム-炭素又はトリフェニルホスフィン-塩化ロジウムであり、更に好適には、10%パラジウム-炭素である。
- [0149] 水素圧は、特に限定はされないが、通常、1乃至10気圧であり、好適には、1気圧である。
- [0150] 反応温度は、原料化合物、溶媒、還元剤の種類等によって異なるが、通常、-20℃乃至200℃であり、好適には、0℃乃至100℃であり、更に好適には、20℃乃至30℃である。
- [0151] 反応時間は、主に反応温度、原料化合物、反応試薬又は使用される溶媒の種類によって異なるが、通常、5分間乃至96時間であり、好適には、15分間乃至24時間であり、更に好適には、30分間乃至2時間である。
- [0152] 第C7工程
- 第C7工程は、一般式(XVI)を有する化合物を製造する工程であり、不活性溶媒中、塩基の存在下、一般式(II)を有する化合物を加水分解することにより行われる。
- [0153] 上記反応に使用される不活性溶媒は、特に限定はされないが、例えば、前述の第A3工程において使用されるものと同様のものであり、好適には、アルコール類とエーテル類との混合溶媒またはアルコール類と水との混合溶媒であり、更に好適には、メタノールとテトラヒドロフランと水との混合溶媒又はメタノールと水との混合溶媒である。
- [0154] 上記反応に使用される塩基は、目的の加水分解反応以外に作用しないものであれば、特に限定はされないが、例えば、前述のA法第A3工程において使用されるものと同様のものであり、好適には、アルカリ金属水酸化物類であり、更に好適には、水酸化カリウム又は水酸化ナトリウムである。
- [0155] 反応温度は、原料化合物、溶媒、塩基の種類等によって異なるが、通常、-78℃乃

至200℃であり、好適には、0℃乃至180℃であり、更に好適には、20℃乃至120℃である。

[0156] 反応時間は、原料化合物、塩基、溶媒、反応温度等により異なるが、好適には、15分乃至10日間であり、更に好適には、2時間乃至5日間である。

[0157] 第C8工程

第C8工程は、一般式(III)を有する化合物を製造する工程であり、不活性溶媒中、一般式(XVI)を有する化合物のヒドロキシ基とアミノ基を保護することにより行われる。

[0158] ヒドロキシ基及びアミノ基を保護する方法は、一般に有機合成化学の技術において周知の方法、例えば、Protective Groups in Organic Synthesis(Third Edition, 1999, John Wiley & Sons, Inc.社発行)に記載された方法により行なうことができる。

[0159] アミノ基を保護する方法としては、例えば、一般式(XVI)を有する化合物を、不活性溶媒中(好適には、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン、ジエチレングリコールジメチルエーテルのようなエーテル類;又はメタノール、エタノール、*n*-プロパノール、イソプロパノール、*n*-ブタノール、イソブタノール、*t*-ブタノール、イソアミルアルコール、ジエチレングリコール、グリセリン、オクタノール、シクロヘキサノール、メチルセロソルブのようなアルコール類)、塩基(好適には、トリエチルアミン、トリブチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、*N*-メチルモルホリン、ピリジンのような有機アミン類)の存在下又は非存在下、下記化合物  
 $R^4-Q$ 又は $R^5-Q$

[上記式中、 $R^4$ 、 $R^5$ 及び $Q$ は、前述したものと同意義を示す。]

と、-78℃乃至150℃、好適には、-50℃乃至100℃、特に好適には、室温付近で、15分間乃至48時間、好適には、30分間反応させることにより行なわれる。

[0160] ヒドロキシ基を保護する方法としては、例えば、化合物(XVI)を、不活性溶媒中(好適には、クロロホルム、ジクロロメタン、1, 2-ジクロロエタン、四塩化炭素のようなハロゲン化炭化水素類;ホルムアミド、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、ヘキサメチルリン酸トリアミドのようなアミド類;又はジメチルスルホキシドのようなスルホキシド類)、塩基の存在下(好適には、水素化リチウム、水素化ナトリウム、水素化カリウムの



ようなアルカリ金属水素化物類；又はトリエチルアミン、トリブチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、N-メチルモルホリン、ピリジンのような有機アミン類)、下記化合物  $R^6-Q$

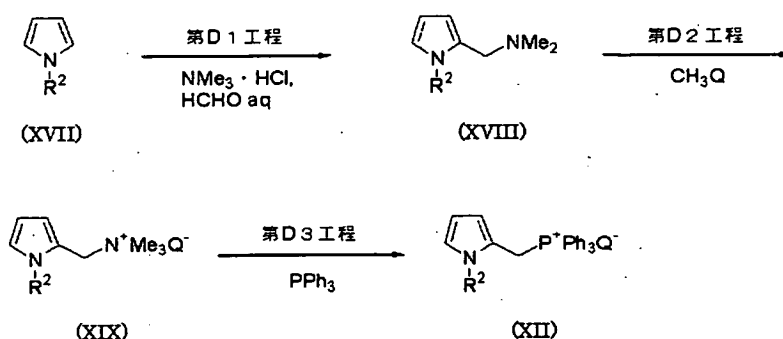
[上記式中、 $R^6$ とQは、前述したものと同意義を示す。]

と、 $-78^{\circ}\text{C}$ 乃至 $150^{\circ}\text{C}$ 、好適には、 $-50^{\circ}\text{C}$ 乃至 $100^{\circ}\text{C}$ 、最も好適には、室温付近で、15分間乃至48時間、好適には、30分間反応させることにより行なわれる。

- [0161] アミノ基の保護化とヒドロキシ基の保護化は、順不同で希望する反応を順次実施することができる。
- [0162] C法の各工程の目的化合物は、常法に従って、反応混合物から採取される。例えば、反応混合物を適宜中和し又は不溶物が存在する場合には濾過により除去した後、酢酸エチルのような水と混和しない有機溶媒を加え、水等で洗浄後、目的化合物を含む有機層を分離し、無水硫酸マグネシウム、無水硫酸ナトリウム等で乾燥後、溶剤を留去することによって得られる。得られた目的化合物は必要ならば、常法、例えば再結晶、再沈殿又は通常、有機化合物の分離精製に慣用されている方法、例えば、シリカゲル、アルミナ、マグネシウム-シリカゲル系のフロリジルのような担体を用いた吸着カラムクロマトグラフィー法；セファデックスLH-20(ファルマシア社製)、アンバーライトXAD-11(ローム・アンド・ハース社製)、ダイヤイオンHP-20(三菱化学社製)のような担体を用いた分配カラムクロマトグラフィー等の合成吸着剤を使用する方法、イオン交換クロマトを使用する方法又はシリカゲル若しくはアルキル化シリカゲルによる順相・逆相カラムクロマトグラフィー法(好適には、高速液体カラムクロマトグラフィー)を適宜組み合わせ、適切な溶離剤で溶出することによって分離、精製することができる。
- [0163] 尚、異性体を分離する必要がある場合には、上記各工程の反応終了後又は所望工程の終了後の適切な時期に、上記分離精製手段によって行なうことができる。
- [0164] 原料である一般式(VIII)及び(IX)を有する化合物は、公知か、公知の方法又はそれに類似した方法に従って容易に製造される。
- [0165] D法は、一般式(XII)を有する化合物を製造する工程であり、文献記載の方法(J. Org. Chem., 52, 19 (1987))に準じて行うことができる。

[0166] [化14]

D法

[0167] 上記式中、 $R^2$ 及びQは、前述したものと同意義を示す。

[0168] 第D1工程

第D1工程は、一般式(XVIII)を有する化合物を製造する工程であり、公知の方法(例えば、J. Am. Chem. Soc, 73, 4921 (1951)に記載の方法等)に準じて、一般式(XVII)を有する化合物をホルマリンおよびジメチルアミン塩酸塩と反応させることにより行われる。

[0169] 第D2工程

第D2工程は、一般式(XIX)を有する化合物を製造する工程であり、一般式(XVII)を有する化合物をヨウ化メチル等のハロゲン化メチルと反応させ、四級塩とする工程である。

[0170] 上記反応に使用される不活性溶媒としては、特に限定はされないが、例えば、ヘキサン、ヘプタン、リグロイン、石油エーテルのような脂肪族炭化水素類;トルエン、ベンゼン、キシレンのような芳香族炭化水素類;ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、ジクロロエタン、クロロベンゼン、ジクロロベンゼンのようなハロゲン化炭化水素類;ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン、ジエチレングリコールジメチルエーテルのようなエーテル類;アセトニトリル、プロピオニトリルのような低級アルキルニトリル類;メタノール、エタノール、プロパノール、ブタノールのような低級アルキルアルコール類;又はアセトン、メチルエチルケトンのような低級アルキルケトン類であり、好適には、アルコール類である。

[0171] 反応温度は、原料化合物、溶媒の種類等によって異なるが、通常、 $-10^{\circ}C$ 乃至 $20^{\circ}C$

0℃で行われ、好適には、0℃乃至50℃である。

[0172] 反応時間は、主に反応温度、原料化合物、使用される溶媒の種類によって異なるが、通常、5分間乃至96時間であり、好適には、15分乃至48時間であり、更に好適には、1時間乃至8時間である。

[0173] 第D3工程

第D3工程は、一般式(XII)を有する化合物を製造する工程であり、不活性溶媒中、一般式(XIX)を有する化合物をトリフェニルホスフィンと反応させることにより行われる。

[0174] 上記反応に使用される不活性溶媒としては、特に限定はされないが、例えば、ヘキサン、ヘプタン、リグロイン、石油エーテルのような脂肪族炭化水素類；トルエン、ベンゼン、キシレンのような芳香族炭化水素類；ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、ジクロロエタン、クロロベンゼン、ジクロロベンゼンのようなハロゲン化炭化水素類；ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン、ジエチレングリコールジメチルエーテルのようなエーテル類；アセトニトリル、プロピオニトリルのような低級アルキルニトリル類；メタノール、エタノール、プロパノール、ブタノールのような低級アルキルアルコール類；又はアセトン、メチルエチルケトンのような低級アルキルケトン類であり、好適には、エーテル類又はニトリル類であり、更に好適には、アセトニトリルである。

[0175] 反応温度は、原料化合物、溶媒の種類等によって異なるが、通常、室温乃至200℃で行われ、好適には、0℃乃至150℃であり、更に好適には、20℃乃至100℃である。

[0176] 反応時間は、主に反応温度、原料化合物、使用される溶媒の種類によって異なるが、通常、5分間乃至96時間であり、好適には、15分乃至48時間であり、更に好適には、1時間乃至8時間である。

[0177] D法の各工程の目的化合物は、常法に従って、反応混合物から採取される。例えば、反応混合物を適宜中和し又は不溶物が存在する場合には濾過により除去した後、酢酸エチルのような水と混和しない有機溶媒を加え、水等で洗浄後、目的化合物を含む有機層を分離し、無水硫酸マグネシウム、無水硫酸ナトリウム等で乾燥後、

溶剤を留去することによって得られる。得られた目的化合物は必要ならば、常法、例えば再結晶、再沈殿又は通常、有機化合物の分離精製に慣用されている方法、例えば、シリカゲル、アルミナ、マグネシウム-シリカゲル系のフロリジルのような担体を用いた吸着カラムクロマトグラフィー法；セファデックスLH-20（ファルマシア社製）、アンバーライトXAD-11（ローム・アンド・ハース社製）、ダイヤイオンHP-20（三菱化学社製）のような担体を用いた分配カラムクロマトグラフィー等の合成吸着剤を使用する方法、イオン交換クロマトを使用する方法又はシリカゲル若しくはアルキル化シリカゲルによる順相・逆相カラムクロマトグラフィー法（好適には、高速液体カラムクロマトグラフィー）を適宜組み合わせ、適切な溶離剤で溶出することによって分離、精製することができる。

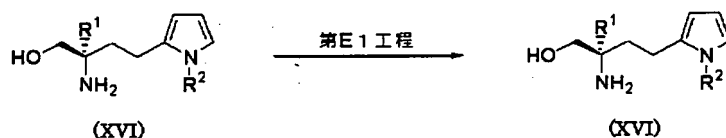
[0178] 尚、異性体を分離する必要がある場合には、上記各工程の反応終了後又は所望工程の終了後の適切な時期に、上記分離精製手段によって行なうことができる。

[0179] 原料である一般式(XVII)を有する化合物は、公知か、公知の方法又はそれに類似した方法に従って容易に製造される。

E法は、一般式(XVI)を有する化合物の光学純度を上げるための工程である。

[0180] [化15]

### E法



[0181] 上記式中、 $R^1$ 及び $R^2$ は、前述したものと同意義を示す。

[0182] 第E1工程

第E1工程は、一般式(XVI)を有する化合物の光学純度を上げる工程であり、不活性溶媒中、一般式(XVI)を有する化合物を光学活性な有機酸と処理し、塩とした後、必要に応じて再結晶化することにより、光学純度を上げた後、塩基で処理し、一般式(XVI)を有する化合物を得る工程である。

[0183] 上記反応に使用される不活性溶媒としては、原料を溶解させるものであれば、特に限定はされないが、例えば、トルエン、ベンゼン、キシレンのような芳香族炭化水素類

;ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、ジクロロエタン、クロロベンゼン、ジクロロベンゼンのようなハロゲン化炭化水素類;酢酸メチル、酢酸エチル、酢酸プロピル、酢酸ブチル、炭酸ジエチルのようなエステル類;ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン、ジエチレングリコールジメチルエーテルのようなエーテル類;メタノール、エタノール、n-プロパノール、イソプロパノール、n-ブタノール、イソブタノール、t-ブタノール、イソアミルアルコール、ジエチレングリコール、グリセリン、オクタノール、シクロヘキサノール、メチルセロソルブのようなアルコール類;アセトニトリル、プロピオニトリルのようなニトリル類;水又は上記溶媒と水との混合溶媒であり、好適には、アルコール類又はアルコール類と水との混合溶媒である。

- [0184] 上記反応に使用される光学活性な有機酸としては、特に限定はされないが、例えば、酒石酸、マンデル酸、カンファー-10-スルホン酸であり、好適には、酒石酸である。
- [0185] 得られた塩をフリー体(XVI)に戻すのは、有機溶媒と塩基を用いた通常の抽出操作により簡便に行うことができる。
- [0186] E法の目的化合物は、常法に従って、反応混合物から採取される。例えば、反応混合物を適宜中和し又は不溶物が存在する場合には濾過により除去した後、酢酸エチルのような水と混和しない有機溶媒を加え、水等で洗浄後、目的化合物を含む有機層を分離し、無水硫酸マグネシウム、無水硫酸ナトリウム等で乾燥後、溶剤を留去することによって得られる。得られた目的化合物は必要ならば、常法、例えば再結晶、再沈殿又は通常、有機化合物の分離精製に慣用されている方法、例えば、シリカゲル、アルミナ、マグネシウム-シリカゲル系のフロリジルのような担体を用いた吸着カラムクロマトグラフィー法;セファデックスLH-20(ファルマシア社製)、アンバーライトXAD-11(ローム・アンド・ハース社製)、ダイヤイオンHP-20(三菱化学社製)のような担体を用いた分配カラムクロマトグラフィー等の合成吸着剤を使用する方法、イオン交換クロマトを使用する方法又はシリカゲル若しくはアルキル化シリカゲルによる順相・逆相カラムクロマトグラフィー法(好適には、高速液体カラムクロマトグラフィー)を適宜組み合わせ、適切な溶離剤で溶出することによって分離、精製することができる。

- [0187] 本発明の有効成分である一般式(I)を有する化合物、その薬理上許容される塩又はその薬理上許容されるエステルを、上記治療剤又は予防剤として使用する場合には、それ自体或は適宜の薬理学的に許容される、賦形剤、希釈剤等と混合し、例えば、錠剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤若しくはシロップ剤等による経口的又は注射剤若しくは坐剤等による非経口的に投与することができ、好適には、錠剤又はカプセル剤として経口的に投与される。
- [0188] これらの製剤は、賦形剤(例えば、乳糖、白糖、葡萄糖、マンニトール、ソルビトールのような糖誘導体;トウモロコシデンプン、バレイショデンプン、 $\alpha$  澱粉、デキストリンのような澱粉誘導体;結晶セルロースのようなセルロース誘導体;アラビアゴム;デキストラン;プルランのような有機系賦形剤;及び、軽質無水珪酸、合成珪酸アルミニウム、珪酸カルシウム、メタ珪酸アルミン酸マグネシウムのような珪酸塩誘導体;リン酸水素カルシウムのようなリン酸塩;炭酸カルシウムのような炭酸塩;硫酸カルシウムのような硫酸塩等の無機系賦形剤である。)、滑沢剤(例えば、ステアリン酸、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウムのようなステアリン酸金属塩;タルク;コロイドシリカ;ビーガム、ゲイ蠟のようなワックス類;硼酸;アジピン酸;硫酸ナトリウムのような硫酸塩;グリコール;フマル酸;安息香酸ナトリウム;DLロイシン;脂肪酸ナトリウム塩;ラウリル硫酸ナトリウム、ラウリル硫酸マグネシウムのようなラウリル硫酸塩;無水珪酸、珪酸水和物のような珪酸類及び、上記澱粉誘導体である。)、結合剤(例えば、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリビニルピロリドン、マクロゴール、及び、前記賦形剤と同様の化合物である。)、崩壊剤(例えば、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、カルボキシメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースカルシウム、内部架橋カルボキシメチルセルロースナトリウムのようなセルロース誘導体;カルボキシメチルスターチ、カルボキシメチルスターチナトリウム、架橋ポリビニルピロリドンのような化学修飾されたデンプン・セルロース類である。)、安定剤(メチルパラベン、プロピルパラベンのようなパラオキシ安息香酸エステル類;クロブタノール、ベンジルアルコール、フェニルエチルアルコールのようなアルコール類;塩化ベンザルコニウム;フェノール、クレゾールのようなフェノール類;チメロサル;

デヒドロ酢酸;及び、ソルビン酸である。)、希釈剤等の添加剤を用いて周知の方法で製造される。

[0189] その有効成分としてのアミノアルコール化合物の投与量は症状、年齢等により異なるが、例えば、経口投与や静脈内投与などの方法にかかわらず、ヒト成人に対して、0.0001mg/kg乃至1.0mg/kgを、好適には、0.001mg/kg/day乃至0.1mg/kgである。

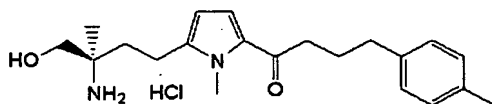
[0190] 経口投与の場合、投与回数は通常の1日当たり1回乃至3回から場合により1週間当たり1回であるが、本発明の医薬組成物は、物理学的安定性、生物学的吸収性及び体内動態(血液中半減期等)が良好なため、その投与回数が通常よりも少なくても良いという優れた性質を有しており、その投与回数は場合により1日に1回乃至1週間に1回であり、好適には、1日に1回乃至3日に1回である。

### 実施例

[0191] 以下に、実施例及び試験例を示し、本発明をさらに詳細に説明するが、本発明の範囲はこれらに限定されるものではない。

[0192] (実施例1) (2R)-2-アミノ-2-メチル-4-{1-メチル-5-[4-(4-メチルフェニル)ブタノイル]ピロール-2-イル}ブタン-1-オール 塩酸塩(例示化合物番号 19)

[0193] [化16]



[0194] (1a) (2R)-1-アセトキシ-2-アセチルアミノ-2-メチル-4-{1-メチル-5-[4-(4-メチルフェニル)-1-(4-(4-メチルフェニル)ブタノイルオキシ)ブト-1-エニル]ピロール-2-イル}ブタン

4-(4-メチルフェニル)酪酸(11.0g、62.0mmol)のベンゼン(220mL)溶液に、塩化チオニル(9.0mL、123mmol)及びN,N-ジメチルホルムアミド(50μL)を加え、80℃で2時間攪拌した。室温に冷却後、減圧下溶媒を留去し、5-(4-メチルフェニル)酪酸クロリドを得た。参考例1で得られた(2R)-1-アセトキシ-2-アセチルアミノ-2-メチル-4-(1-メチルピロール-2-イル)ブタン(5.00g、18.8mmol)のトルエン(150mL)溶液に、4-ジメチルアミノピリジン(15.2g、124mmol)及び4-(4-

ーメチルフェニル)酪酸クロリド(12.2g、62.0mmol)のトルエン(50mL)溶液を加え、110℃で48時間撹拌した。室温に戻し、反応液に酢酸エチル及び水を加えて分液した。得られた有機相を分離し、水及び飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘキサン, 3:2-2:1)により精製して、標記化合物(5.15g、収率47%)を得た。

(1b) (2R)-2-アミノ-2-メチル-4-{1-メチル-5-[4-(4-メチルフェニル)ブタノイル]ピロール-2-イル}ブタン-1-オール 塩酸塩

実施例1(1a)で得られた(2R)-1-アセトキシ-2-アセチルアミノ-2-メチル-4-{1-メチル-5-[4-(4-メチルフェニル)-1-(4-(4-メチルフェニル)ブタノイルオキシ)ブト-1-エニル]ピロール-2-イル}ブタン(5.15g、8.80mmol)をテトラヒドロフラン(52mL)とメタノール(52mL)との混合液に溶解し、水(52mL)及び水酸化リチウム1水和物(3.68g、87.7mmol)を加え、50℃で4時間撹拌した。冷却後、反応液に水及び塩化メチレンを加えて分液した。得られた有機相を分離し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去し、残渣を塩基性シリカゲル(NHタイプ)クロマトグラフィー(塩化メチレン:メタノール, 100:1)により精製して、(2R)-2-アミノ-2-メチル-4-{1-メチル-5-[4-(4-メチルフェニル)ブタノイル]ピロール-2-イル}ブタン-1-オール(2.51g)を得た。得られた(2R)-2-アミノ-2-メチル-4-{1-メチル-5-[4-(4-メチルフェニル)ブタノイル]ピロール-2-イル}ブタン-1-オール(600mg、1.80mmol)のメタノール(9mL)溶液に、4規定塩酸-ジオキサン溶液(0.42mL、1.68mmol)を氷冷下加えて、10分間撹拌した。減圧下濃縮し、酢酸エチルを加えて析出した結晶をろ取し、酢酸エチルで洗浄し、減圧下乾燥して、標記化合物(590mg、収率86%)を得た。

Mp: 165-166 °C;

$[\alpha]_D -4.848$  (c 1.00, MeOH);

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 400MHz):  $\delta$  7.06-7.05 (m, 4H), 6.96 (d, 1H,  $J = 4.0$  Hz), 6.02 (d, 1H,  $J = 4.0$  Hz), 3.86 (s, 3H), 3.65 (d, 1H,  $J = 11.7$  Hz), 3.55 (d, 1H,  $J = 11.7$  Hz), 2.74 (t, 2H,  $J = 6.2$  Hz), 2.72-2.65 (m, 2H), 2.61 (t, 2H,  $J = 7.7$  Hz), 2.29 (s, 3H), 2.03 (ddd, 1H,  $J = 13.9, 9.5, 7.3$  Hz), 1.94 (t, 1H,  $J = 6.6$  Hz), 1.92-1.86 (m,



2H), 1.35 (s, 3H);

IR  $\nu_{\text{max}}$   $\text{cm}^{-1}$  (KBr): 3345, 3019, 2946, 2919, 2900, 1645, 1499, 1481, 1462, 1381, 1362, 1174, 1067, 1043, 770;

MS (FAB)  $m/z$ : 343((M+H)<sup>+</sup>; free体);

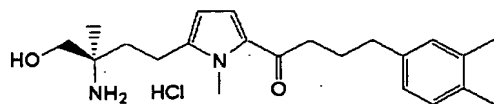
元素分析値(C<sub>21</sub>H<sub>30</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>·HCl·0.5H<sub>2</sub>Oとして%),

計算値: C: 65.01, H: 8.31, N: 7.22;

実測値: C: 64.58, H: 8.44, N: 7.26.

(実施例2) (2R)-2-アミノ-2-メチル-4-{1-メチル-5-[4-(3, 4-ジメチルフェニル)ブタノイル]ピロール-2-イル}ブタン-1-オール 塩酸塩(例示化合物番号 23)

[0195] [化17]



[0196] (2a) (2R)-1-アセトキシ-2-アセチルアミノ-2-メチル-4-{1-メチル-5-[4-(3, 4-ジメチルフェニル)-1-(4-(3, 4-ジメチルフェニル)ブタノイルオキシ)ブト-1-エニル]ピロール-2-イル}ブタン

参考例4で得られた4-(3, 4-ジメチルフェニル)酪酸と、参考例1で得られた(2R)-1-アセトキシ-2-アセチルアミノ-2-メチル-4-(1-メチルピロール-2-イル)ブタンを用いて、実施例1(1a)と同様の方法で反応を行い標記化合物(収率65%)を得た。

[0197] (2b) (2R)-2-アミノ-2-メチル-4-{1-メチル-5-[4-(3, 4-ジメチルフェニル)ブタノイル]ピロール-2-イル}ブタン-1-オール 塩酸塩

実施例2(2a)で得られた(2R)-1-アセトキシ-2-アセチルアミノ-2-メチル-4-{1-メチル-5-[4-(3, 4-ジメチルフェニル)-1-(4-(3, 4-ジメチルフェニル)ブタノイルオキシ)ブト-1-エニル]ピロール-2-イル}ブタンを用いて、実施例1(1b)と同様の方法で反応を行い、標記化合物(収率64%)を得た。

<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD, 400MHz):  $\delta$  6.99 (d, 1H, J = 7.7 Hz), 6.96 (d, 1H, J = 4.0 Hz), 6.93 (s, 1H), 6.87 (d, 1H, J = 7.7 Hz), 6.02 (d, 1H, J = 4.0 Hz), 3.86 (s, 3H), 3.65

(d, 1H, J = 11.7 Hz), 3.55 (d, 1H, J = 11.7 Hz), 2.76-2.63 (m, 4H), 2.57 (t, 2H, J = 7.3 Hz), 2.21 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 2.07-2.01 (m, 1H), 1.93 (t, 1H, J = 7.3 Hz), 1.99-1.86 (m, 2H), 1.35 (s, 3H);

IR  $\nu_{\text{max}}$   $\text{cm}^{-1}$  (KBr): 3354, 2947, 2898, 1645, 1502, 1480, 1380, 1354, 1174, 1066, 986, 911, 769;

MS (FAB)  $m/z$ : 357((M+H)<sup>+</sup>; free体);

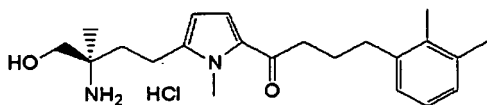
元素分析値(C<sub>21</sub>H<sub>30</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>・HClとして%),

計算値: C: 67.24, H: 8.46, N: 7.13;

実測値: C: 67.09, H: 8.41, N: 7.29.

(実施例3) (2R)-2-アミノ-2-メチル-4-{1-メチル-5-[4-(2, 3-ジメチルフェニル)ブタノイル]ピロール-2-イル}ブタン-1-オール 塩酸塩(例示化合物番号 20)

[0198] [化18]



[0199] (3a) (2R)-1-アセトキシ-2-アセチルアミノ-2-メチル-4-{1-メチル-5-[4-(2, 3-ジメチルフェニル)-1-(4-(2, 3-ジメチルフェニル)ブタノイルオキシ)ブト-1-エニル]ピロール-2-イル}ブタン

参考例5で得られた4-(2, 3-ジメチルフェニル)酪酸と、参考例1で得られた(2R)-1-アセトキシ-2-アセチルアミノ-2-メチル-4-(1-メチルピロール-2-イル)ブタンを用いて、実施例1(1a)と同様の方法で反応を行い標記化合物(収率69%)を得た。

[0200] (3b) (2R)-2-アミノ-2-メチル-4-{1-メチル-5-[4-(2, 3-ジメチルフェニル)ブタノイル]ピロール-2-イル}ブタン-1-オール 塩酸塩

実施例3(3a)で得られた(2R)-1-アセトキシ-2-アセチルアミノ-2-メチル-4-{1-メチル-5-[4-(2, 3-ジメチルフェニル)-1-(4-(2, 3-ジメチルフェニル)ブタノイルオキシ)ブト-1-エニル]ピロール-2-イル}ブタンを用いて、実施例1(1b)と同様の方法で反応を行い標記化合物(収率84%)を得た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 400MHz) :  $\delta$  6.97 (d, 1H,  $J = 4.3\text{Hz}$ ), 6.95–6.91 (m, 3H), 6.05 (d, 1H,  $J = 4.3\text{ Hz}$ ), 3.85 (s, 3H), 3.64 (d, 1H,  $J = 11.3\text{ Hz}$ ), 3.54 (d, 1H,  $J = 11.3\text{ Hz}$ ), 2.78 (t, 2H,  $J = 7.4\text{ Hz}$ ), 2.73–2.63 (m, 4H), 2.24 (s, 3H), 2.19 (s, 3H), 2.07–1.98 (m, 1H), 1.94–1.84 (m, 3H), 1.34 (s, 3H);

IR  $\nu_{\text{max}}$   $\text{cm}^{-1}$  (KBr) : 3387, 3104, 2948, 2896, 1641, 1589, 1481, 1462, 1384, 1362, 1072, 769;

MS (FAB)  $m/z$  : 357(( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ ; free体);

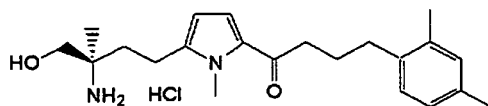
元素分析値( $\text{C}_{22}\text{H}_{33}\text{N}_2\text{O}_2 \cdot \text{HCl}$ として%),

計算値 : C : 67.24, H : 8.75, N : 6.84, Cl : 9.02;

実測値 : C : 67.10, H : 8.75, N : 6.89, Cl : 8.84.

(実施例4) (2R)-2-アミノ-2-メチル-4-{1-メチル-5-[4-(2, 4-ジメチルフェニル)ブタノイル]ピロール-2-イル}ブタン-1-オール 塩酸塩(例示化合物番号 21)

[0201] [化19]



[0202] (4a) (2R)-1-アセトキシ-2-アセチルアミノ-2-メチル-4-{1-メチル-5-[4-(2, 4-ジメチルフェニル)-1-(4-(2, 4-ジメチルフェニル)ブタノイルオキシ)ブト-1-エニル]ピロール-2-イル}ブタン

参考例6で得られた4-(2, 4-ジメチルフェニル)酪酸と、参考例1で得られた(2R)-1-アセトキシ-2-アセチルアミノ-2-メチル-4-(1-メチルピロール-2-イル)ブタンを用いて、実施例1(1a)と同様の方法で反応を行い標記化合物(収率63%)を得た。

[0203] (4b) (2R)-2-アミノ-2-メチル-4-{1-メチル-5-[4-(2, 4-ジメチルフェニル)ブタノイル]ピロール-2-イル}ブタン-1-オール 塩酸塩

実施例4(4a)で得られた(2R)-1-アセトキシ-2-アセチルアミノ-2-メチル-4-{1-メチル-5-[4-(2, 4-ジメチルフェニル)-1-(4-(2, 4-ジメチルフェニル)ブタノイルオキシ)ブト-1-エニル]ピロール-2-イル}ブタンを用いて、実施例1(1b)と同

様の方法で反応を行い、標記化合物(収率62%)を得た。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 400MHz) :  $\delta$  6.99 (d, 1H,  $J = 4.4$  Hz), 6.98 (d, 1H,  $J = 8.4$  Hz), 6.92 (s, 1H), 6.88 (d, 1H,  $J = 8.4$  Hz), 6.03 (d, 1H,  $J = 4.4$  Hz), 3.87 (s, 3H), 3.65 (d, 1H,  $J = 11.7$  Hz), 3.55 (d, 1H,  $J = 11.7$  Hz), 2.78 (t, 2H,  $J = 7.3$  Hz), 2.75–2.65 (m, 2H), 2.61 (t, 2H,  $J = 7.3$  Hz), 2.24 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 2.07–1.99 (m, 1H), 1.94–1.85 (m, 3H), 1.35 (s, 3H);

IR  $\nu_{\text{max}}$  ( $\text{KBr}$ ) : 3353, 3014, 2974, 2948, 2918, 2898, 1645, 1501, 1480, 1461, 1381, 800;

MS (FAB)  $m/z$  : 357( $(\text{M}+\text{H})^+$ ; free体);

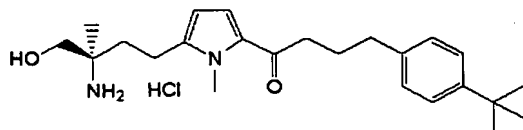
元素分析値( $\text{C}_{21}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_2 \cdot \text{HCl}$ として%),

計算値 : C : 67.24, H : 8.46, N : 7.13;

実測値 : C : 64.75, H : 8.36, N : 6.95.

(実施例5) (2R)-2-アミノ-2-メチル-4-{1-メチル-5-[4-(4-*t*-ブチルフェニル)ブタノイル]ピロール-2-イル}ブタン-1-オール 塩酸塩(例示化合物番号 36)

[0204] [化20]



[0205] (5a) (2R)-1-アセトキシ-2-アセチルアミノ-2-メチル-4-{1-メチル-5-[4-(4-*t*-ブチルフェニル)-1-(4-(4-*t*-ブチルフェニル)ブタノイルオキシ)ブト-1-エニル]ピロール-2-イル}ブタン

参考例7で得られた4-(4-*t*-ブチルフェニル)酪酸と、参考例1で得られた(2R)-1-アセトキシ-2-アセチルアミノ-2-メチル-4-(1-メチルピロール-2-イル)ブタンを用いて、(1a)と同様の方法で反応を行い標記化合物(収率59%)を得た。

[0206] (5b) (2R)-2-アミノ-2-メチル-4-{1-メチル-5-[4-(4-*t*-ブチルフェニル)ブタノイル]ピロール-2-イル}ブタン-1-オール 塩酸塩

実施例5(5a)で得られた(2R)-1-アセトキシ-2-アセチルアミノ-2-メチル-4-{

1-メチル-5-[4-(4-*t*-ブチルフェニル)-1-(4-(4-*t*-ブチルフェニル)ブタノイルオキシ)プト-1-エニル]ピロール-2-イル}ブタンを用いて、実施例1(1b)と同様の方法で反応を行い標記化合物(収率62%)を得た。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 500MHz):  $\delta$  7.29 (d, 2H,  $J = 8.3$  Hz), 7.10 (d, 2H,  $J = 8.3$  Hz), 6.96 (d, 1H,  $J = 3.9$  Hz), 6.02 (d, 1H,  $J = 3.9$  Hz), 3.86 (s, 3H), 3.65 (d, 1H,  $J = 11.2$  Hz), 3.55 (d, 1H,  $J = 11.2$  Hz), 2.75 (t, 2H,  $J = 7.3$  Hz), 2.65-2.71 (m, 2H), 2.62 (t, 2H,  $J = 7.3$  Hz), 1.86-2.06 (m, 4H), 1.35 (s, 3H), 1.30 (s, 9H);

IR  $\nu_{\text{max}}$  ( $\text{KBr}$ ): 3369, 2956, 1647, 1479, 1460, 1382, 1063, 1041;

MS (FAB)  $m/z$ : 385( $(\text{M}+\text{H})^+$ ; free体);

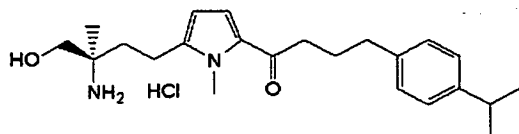
元素分析値( $\text{C}_{21}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_2 \cdot \text{HCl}$ として%),

計算値: C: 68.47, H: 8.86, N: 6.65;

実測値: C: 67.89, H: 9.04, N: 6.64.

(実施例6) (2R)-2-アミノ-2-メチル-4-{1-メチル-5-[4-(4-イソプロピルフェニル)ブタノイル]ピロール-2-イル}ブタン-1-オール 塩酸塩(例示化合物番号 33)

[0207] [化21]



[0208] (6a) (2R)-1-アセトキシ-2-アセチルアミノ-2-メチル-4-{1-メチル-5-[4-(4-イソプロピルフェニル)-1-(4-(4-イソプロピルフェニル)ブタノイルオキシ)プト-1-エニル]ピロール-2-イル}ブタン

参考例8で得られた4-(4-イソプロピルフェニル)酪酸と、参考例1で得られた(2R)-1-アセトキシ-2-アセチルアミノ-2-メチル-4-(1-メチルピロール-2-イル)ブタンを用いて、実施例1(1a)と同様の方法で反応を行い標記化合物(収率58%)を得た。

[0209] (6b) (2R)-2-アミノ-2-メチル-4-{1-メチル-5-[4-(4-イソプロピルフェニル)ブタノイル]ピロール-2-イル}ブタン-1-オール 塩酸塩

実施例6(6a)で得られた(2R)-1-アセトキシ-2-アセチルアミノ-2-メチル-4-{1-メチル-5-[4-(4-イソプロピルフェニル)-1-(4-(4-イソプロピルフェニル)ブタノイルオキシ)ブト-1-エニル]ピロール-2-イル}ブタンを用いて、実施例1(1b)と同様の方法で反応を行い、標記化合物(収率59%)を得た。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 400MHz):  $\delta$  7.13 (d, 1H,  $J = 8.1$  Hz), 7.11 (d, 1H,  $J = 7.3$  Hz), 7.11 (d, 1H,  $J = 7.3$  Hz), 7.09 (d, 1H,  $J = 8.1$  Hz), 6.97 (d, 1H,  $J = 4.4$  Hz), 6.10 (d, 1H,  $J = 4.4$  Hz), 3.86 (s, 3H), 3.65 (d, 1H,  $J = 11.3$  Hz), 3.55 (d, 1H,  $J = 11.3$  Hz), 2.85 (tt, 1H,  $J = 7.3, 7.3$  Hz), 2.75 (t, 2H,  $J = 7.3$  Hz), 2.72-2.67 (m, 2H), 2.63 (t, 2H,  $J = 7.3$  Hz), 2.07-2.00 (m, 1H), 1.98-1.85 (m, 1H), 1.94 (t, 1H,  $J = 8.1$  Hz), 1.34 (s, 3H), 1.22 (d, 3H,  $J = 7.3$  Hz), 1.22 (d, 3H,  $J = 7.3$  Hz);

IR  $\nu_{\text{max}}$   $\text{cm}^{-1}$  (KBr): 3348, 3208, 3008, 2956, 2897, 1646, 1480, 1460, 1382, 1175, 1057, 1041, 987, 917, 811, 771;

MS (FAB)  $m/z$ : 371(( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ ; free体);

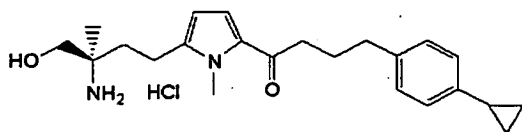
元素分析値( $\text{C}_{21}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_2 \cdot \text{HCl}$ として%),

計算値: C: 66.12, H: 8.73, N: 6.71;

実測値: C: 65.93, H: 8.76, N: 6.77

(実施例7) (2R)-2-アミノ-2-メチル-4-{1-メチル-5-[4-(4-シクロプロピルフェニル)ブタノイル]ピロール-2-イル}ブタン-1-オール 塩酸塩(例示化合物番号 30)

[0210] [化22]



[0211] (7a) (2R)-1-アセトキシ-2-アセチルアミノ-2-メチル-4-(1-メチル-5-{4-(4-シクロプロピルフェニル)-1-[4-(4-シクロプロピルフェニル)ブタノイルオキシ]ブト-1-エニル}ピロール-2-イル)ブタン

参考例9で得られた4-(4-シクロプロピルフェニル)酪酸と、参考例1で得られた(2R)-1-アセトキシ-2-アセチルアミノ-2-メチル-4-(1-メチルピロール-2-イル)

ブタンを用いて、実施例1(1a)と同様の方法で反応を行い、標記化合物(収率54%)を得た。

[0212] (7b) (2R)-2-アミノ-2-メチル-4-{1-メチル-5-[4-(4-シクロプロピルフェニル)ブタノイル]ピロール-2-イル}ブタン-1-オール 塩酸塩

実施例7(7a)で得られた(2R)-1-アセトキシ-2-アセチルアミノ-2-メチル-4-(1-メチル-5-{4-(4-シクロプロピルフェニル)-1-[4-(4-シクロプロピルフェニル)ブタノイルオキシ]ブト-1-エニル}ピロール-2-イル)ブタンを用いて実施例1(1b)と同様に操作を行い、標記化合物(収率84%)を得た。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 400MHz):  $\delta$  7.05 (d, 2H,  $J = 8.3\text{Hz}$ ), 6.98-6.95 (m, 3H), 6.02 (d, 1H,  $J = 3.9\text{Hz}$ ), 3.86 (s, 3H), 3.65 (d, 1H,  $J = 11.7\text{Hz}$ ), 3.55 (d, 1H,  $J = 11.7\text{Hz}$ ), 2.75-2.67 (m, 4H), 2.60 (t, 2H,  $J = 7.3\text{Hz}$ ), 2.07-2.00 (m, 1H), 1.97-1.82 (m, 4H), 1.35 (s, 3H), 0.93-0.87 (m, 2H), 0.64-0.60 (m, 2H);

MS (FAB)  $m/z$ : 369(( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ ; free体);

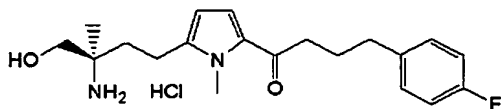
元素分析値( $\text{C}_{23}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_2 \cdot \text{HCl} \cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$ として%),

計算値: C: 66.73, H: 8.28, N: 6.77;

実測値: C: 66.85, H: 8.14, N: 6.89.

(実施例8) (2R)-2-アミノ-2-メチル-4-{1-メチル-5-[4-(4-フルオロフェニル)ブタノイル]ピロール-2-イル}ブタン-1-オール 塩酸塩(例示化合物番号 3)

[0213] [化23]



[0214] (8a) (2R)-1-アセトキシ-2-アセチルアミノ-2-メチル-4-{1-メチル-5-[4-(4-フルオロフェニル)-1-(4-(4-フルオロフェニル)ブタノイルオキシ)ブト-1-エニル]ピロール-2-イル}ブタン

参考例10で得られた5-(4-フルオロフェニル)酪酸と、参考例1で得られた(2R)-1-アセトキシ-2-アセチルアミノ-2-メチル-4-(1-メチルピロール-2-イル)ブタンを用いて、実施例1(1a)と同様の方法で反応を行い、標記化合物(収率17%)を得た。

[0215] (8b) (2R)-2-アミノ-2-メチル-4-{1-メチル-5-[4-(4-フルオロフェニル)ブタノイル]ピロール-2-イル}ブタン-1-オール 塩酸塩

実施例8(8a)で得られた(2R)-1-アセトキシ-2-アセチルアミノ-2-メチル-4-{1-メチル-5-[4-(4-フルオロフェニル)-1-(4-(4-フルオロフェニル)ブタノイルオキシ)ブト-1-エニル]ピロール-2-イル}ブタンを用いて、実施例1(1b)と同様の方法で反応を行い、標記化合物(収率29%)を得た。

$^1\text{H NMR}$  (DMSO- $d_6$ , 400MHz):  $\delta$  7.24-7.20 (m, 2H), 7.11-7.07 (m, 2H), 6.99 (d, 1H,  $J = 4.0$  Hz), 5.94 (d, 1H,  $J = 4.0$  Hz), 5.50 (s, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.48 (d, 1H,  $J = 11.2$  Hz), 3.43 (d, 1H,  $J = 11.2$  Hz), 2.71 (t, 2H,  $J = 7.6$  Hz), 2.64-2.57 (m, 4H), 1.88-1.79 (m, 4H), 1.21 (s, 3H);

IR  $\nu_{\text{max}}$   $\text{cm}^{-1}$  (KBr): 3366, 3175, 2942, 2688, 2573, 1636, 1509, 1483, 1459, 1381, 1217, 1059, 988, 775;

MS (FAB)  $m/z$ : 347((M+H) $^+$ ; free体);

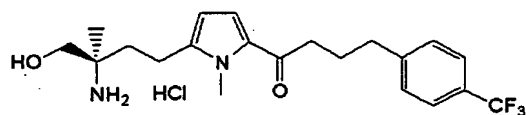
元素分析値( $\text{C}_{20}\text{H}_{27}\text{N}_2\text{O}_2\text{F}\cdot\text{HCl}$ として%),

計算値: C: 62.74, H: 7.37, N: 7.32;

実測値: C: 62.68, H: 7.07, N: 7.37.

(実施例9) (2R)-2-アミノ-2-メチル-4-{1-メチル-5-[4-(4-トリフルオロメチルフェニル)ブタノイル]ピロール-2-イル}ブタン-1-オール 塩酸塩(例示化合物番号 66)

[0216] [化24]



[0217] (9a) (2R)-1-アセトキシ-2-アセチルアミノ-2-メチル-4-{1-メチル-5-[4-(4-トリフルオロメチルフェニル)-1-(4-(4-トリフルオロメチルフェニル)ブタノイルオキシ)ブト-1-エニル]ピロール-2-イル}ブタン

参考例11で得られた4-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]酪酸と、参考例1で得られた(2R)-1-アセトキシ-2-アセチルアミノ-2-メチル-4-(1-メチルピロール-2-イル)ブタンを用いて、実施例1(1a)と同様の方法で反応を行い、標記化合物(収率



28%)を得た。

[0218] (9b) (2R)-2-アミノ-2-メチル-4-{1-メチル-5-[4-(4-トリフルオロメチルフェニル)ブタノイル]ピロール-2-イル}ブタン-1-オール 塩酸塩

実施例9(9a)で得られた(2R)-1-アセトキシ-2-アセチルアミノ-2-メチル-4-{1-メチル-5-[4-(4-トリフルオロメチルフェニル)-1-(4-(4-トリフルオロメチルフェニル)ブタノイルオキシ)ブト-1-エニル]ピロール-2-イル}ブタンを用いて、実施例1(1b)と同様の方法で反応を行い標記化合物(収率56%)を得た。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400MHz) :  $\delta$  7.51 (d, 2H,  $J = 8.6$  Hz), 7.28 (d, 2H,  $J = 8.6$  Hz), 6.79 (d, 1H,  $J = 4.1$  Hz), 5.92 (d, 1H,  $J = 4.1$  Hz), 3.83 (s, 3H), 3.68 (s, 2H), 2.76-2.65 (m, 6H), 2.05-1.95 (m, 4H), 1.60 (bs, 3H), 1.38 (s, 3H);

IR  $\nu_{\text{max}}$   $\text{cm}^{-1}$  (KBr) : 3362, 2947, 1645, 1480, 1325, 1174, 1129, 1067;

MS (FAB)  $m/z$  : 397( $(\text{M}+\text{H})^+$ ; free体);

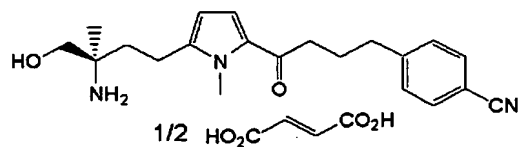
元素分析値( $\text{C}_{21}\text{H}_{27}\text{N}_2\text{O}_2\text{F}_3 \cdot \text{HCl} \cdot \text{H}_2\text{O}$ として%),

計算値 : C : 55.94, H : 6.71, N : 6.21;

実測値 : C : 55.99, H : 6.51, N : 6.28.

(実施例10) (2R)-2-アミノ-2-メチル-4-{1-メチル-5-[4-(4-シアノフェニル)ブタノイル]ピロール-2-イル}ブタン-1-オール 1/2フマル酸塩(例示化合物番号 73)

[0219] [化25]



[0220] (10a) (2R)-1-アセトキシ-2-アセチルアミノ-2-メチル-4-{1-メチル-5-[4-(4-シアノフェニル)-1-(4-(4-シアノフェニル)ブタノイルオキシ)ブト-1-エニル]ピロール-2-イル}ブタン

参考例12で得られた4-(4-シアノフェニル)酪酸と、参考例1で得られた(2R)-1-アセトキシ-2-アセチルアミノ-2-メチル-4-(1-メチルピロール-2-イル)ブタンを用いて、実施例1(1a)と同様の方法で反応を行い、標記化合物(収率74%)を得

た。

[0221] (10b) (2R)-2-アミノ-2-メチル-4-{1-メチル-5-[4-(4-シアノフェニル)ブタノイル]ピロール-2-イル}ブタン-1-オール 1/2フマル酸塩

実施例10(10a)で得られた(2R)-1-アセトキシ-2-アセチルアミノ-2-メチル-4-{1-メチル-5-[4-(4-シアノフェニル)-1-(4-(4-シアノフェニル)ブタノイルオキシ)ブト-1-エニル]ピロール-2-イル}ブタン(4.10g, 6.90mmol)をテトラヒドロフラン(10mL)とメタノール(10mL)との混合液に溶解し、水(10mL)及び水酸化リチウム1水和物(2.90g, 69mmol)を加え、80℃で1時間攪拌した。冷却後、反応液に水及び塩化メチレンを加えて分液した。得られた有機相を分離し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、残渣を塩基性シリカゲル(NHタイプ)クロマトグラフィー(塩化メチレン:メタノール, 100:1)により精製して、(2R)-2-アミノ-2-メチル-4-{1-メチル-5-[4-(4-シアノフェニル)ブタノイル]ピロール-2-イル}ブタン-1-オール(1.90g, 収率79%)を得た。得られた(2R)-2-アミノ-2-メチル-4-{1-メチル-5-[4-(4-シアノフェニル)ブタノイル]ピロール-2-イル}ブタン-1-オール(1.90g, 5.40mmol)のメタノール(10mL)溶液に、氷冷下、フマル酸(0.630g, 5.40mmol)のメタノール溶液(10mL)を加えた。減圧下メタノールを留去した後、少量のメタノールに残渣を溶解し、酢酸エチルを加えて再結晶を行い、標記化合物の粗結晶(1.29g)を得た。得られた粗結晶(1.29g)をメタノールを用いて再度再結晶を行い、白色結晶として標記化合物(1.01g, 収率45%)を得た。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 500MHz):  $\delta$  7.62 (d, 2H,  $J = 8.3$  Hz), 7.39 (d, 2H,  $J = 8.3$  Hz), 6.99 (d, 1H,  $J = 3.9$  Hz), 6.65 (s, 1H), 6.02 (d, 1H,  $J = 3.9$  Hz), 3.85 (s, 3H), 3.62 (d, 1H,  $J = 11.7$  Hz), 3.54 (d, 1H,  $J = 11.7$  Hz), 2.65-2.80 (m, 6H), 1.96-2.04 (m, 3H), 1.85-1.93 (m, 1H), 1.32 (s, 3H);

IR  $\nu_{\text{max}}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) (KBr): 3402, 3275, 2582, 2228, 2135, 1644, 1567, 1548, 1381, 1361;

MS (FAB)  $m/z$ : 354(( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ ; free体);

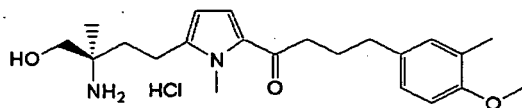
元素分析値( $\text{C}_{21}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_2 \cdot 0.5(\text{C}_4\text{H}_4\text{O}_4) \cdot \text{H}_2\text{O}$ として%),

計算値: C: 64.32, H: 7.27, N: 9.78;

実測値 : C : 64.67, H : 6.92, N : 9.82.

(実施例11) (2R)-2-アミノ-2-メチル-4-{1-メチル-5-[4-(3-メチル-4-メトキシフェニル)ブタノイル]ピロール-2-イル}ブタン-1-オール 塩酸塩 (例示化合物番号 57)

[0222] [化26]



[0223] (11a) (2R)-1-アセトキシ-2-アセチルアミノ-2-メチル-4-{1-メチル-5-[4-(3-メチル-4-メトキシフェニル)-1-(4-(3-メチル-4-メトキシフェニル)ブタノイルオキシ)プト-1-エニル]ピロール-2-イル}ブタン

参考例13で得られた4-(3-メチル-4-メトキシフェニル)酪酸と、参考例1で得られた(2R)-1-アセトキシ-2-アセチルアミノ-2-メチル-4-(1-メチルピロール-2-イル)ブタンを用いて、実施例1(1a)と同様の方法で反応を行い、標記化合物(収率37%)を得た。

[0224] (11b) (2R)-2-アミノ-2-メチル-4-{1-メチル-5-[4-(3-メチル-4-メトキシフェニル)ブタノイル]ピロール-2-イル}ブタン-1-オール 塩酸塩

実施例11(11a)で得られた(2R)-1-アセトキシ-2-アセチルアミノ-2-メチル-4-{1-メチル-5-[4-(3-メチル-4-メトキシフェニル)-1-(4-(3-メチル-4-メトキシフェニル)ブタノイルオキシ)プト-1-エニル]ピロール-2-イル}ブタンを用いて、実施例1(1b)と同様の方法で反応を行い、標記化合物(収率64%)を得た。

$^1\text{H NMR}$  (DMSO, 400MHz) :  $\delta$  8.00 (br, 3H), 6.98-6.95 (m, 3H), 6.81 (d, 1H,  $J = 8.1$  Hz), 5.94 (d, 1H,  $J = 3.7$  Hz), 5.53 (t, 1H,  $J = 5.1$  Hz), 3.80 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 3.52-3.42 (m, 2H), 2.72-2.63 (m, 4H), 2.60-2.48 (m, 2H), 2.11 (s, 3H), 1.89-1.78 (m, 4H), 1.23 (s, 3H);

IR  $\nu_{\text{max}}$   $\text{cm}^{-1}$  (KBr) : 3365, 2999, 2837, 1630, 1505, 1486, 1463, 1375, 1253, 1228, 1133, 1067, 1032, 904;

MS (FAB)  $m/z$  : 373((M+H) $^+$ ; free体);

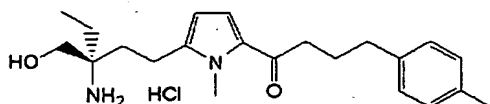
元素分析値(C<sub>21</sub>H<sub>30</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>・HClとして%),

計算値 : C : 64.61, H : 8.13, N : 6.85;

実測値 : C : 63.78, H : 8.16, N : 6.69.

(実施例12) (2R)-2-アミノ-2-エチル-4-{1-メチル-5-[4-(4-メチルフェニル)ブタノイル]ピロール-2-イル}ブタン-1-オール 塩酸塩(例示化合物番号 165)

[0225] [化27]



[0226] (12a) (2R)-1-アセトキシ-2-アセチルアミノ-2-エチル-4-{1-メチル-5-[4-(4-メチルフェニル)-1-(4-(4-メチルフェニル)ブタノイルオキシ)ブト-1-エニル]ピロール-2-イル}ブタン

参考例2で得られた(2R)-1-アセトキシ-2-アセチルアミノ-2-エチル-4-(1-メチルピロール-2-イル)ブタン(444mg、1.60mmol)のトルエン(15mL)溶液に、4-ジメチルアミノピリジン(1.17g、11.8mmol)及び4-(4-メチルフェニル)酪酸クロリド(1.06g、5.90mmol)のトルエン(5mL)溶液を加え、110℃で72時間撹拌した。室温に戻し、反応液に酢酸エチル及び水を加えて分液した。得られた有機相を分離し、水及び飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。ろ過後、減圧下溶媒を留去し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘキサン、3:2-2:1)により精製して、標記化合物(377mg、収率40%)を得た。

[0227] (12b) (2R)-2-アミノ-2-エチル-4-{1-メチル-5-[4-(4-メチルフェニル)ブタノイル]ピロール-2-イル}ブタン-1-オール 塩酸塩

実施例12(12a)で得られた(2R)-1-アセトキシ-2-アセチルアミノ-2-エチル-4-{1-メチル-5-[4-(4-メチルフェニル)-1-(4-(4-メチルフェニル)ブタノイルオキシ)ブト-1-エニル]ピロール-2-イル}ブタン(372mg、0.620mmol)をテトラヒドロフラン(5mL)とメタノール(5mL)との混合液に溶解し、水(5mL)及び水酸化リチウム1水和物(260mg、6.20mmol)を加え、50℃で4時間撹拌した。冷却後、反応液に水を加え、塩化メチレンを加えて分液した。得られた有機相を分離し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。ろ過後、減圧下溶媒を留去し、残渣を

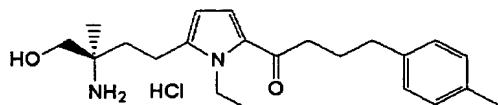
塩基性シリカゲル(NHタイプ)クロマトグラフィー(塩化メチレン:メタノール, 100:1)により精製して、粗製の(2R)-2-アミノ-2-エチル-4-{1-メチル-5-[4-(4-メチルフェニル)ブタノイル]ピロール-2-イル}ブタン-1-オール(206mg)を得た。得られた粗生成物のメタノール(5.0mL)溶液に、4規定塩酸-ジオキサン溶液(0.135mL, 0.54mmol)を氷冷下加えて、10分間攪拌した。減圧下濃縮し、酢酸エチルを加えて析出した結晶をろ取し、酢酸エチルで洗浄し、減圧下乾燥して、標記化合物(212mg、収率88%)を得た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 400MHz):  $\delta$  7.06 (m, 4H), 6.97 (d, 1H,  $J = 3.9$  Hz), 6.02 (d, 1H,  $J = 3.9$  Hz), 3.86 (s, 3H), 3.65 (d, 1H,  $J = 11.7$  Hz), 3.61 (d, 1H,  $J = 11.7$  Hz), 2.74 (t, 2H,  $J = 7.4$  Hz), 2.69-2.64 (m, 2H), 2.61 (t, 2H,  $J = 7.4$  Hz), 2.28 (s, 3H), 2.04-1.90 (m, 4H) 1.81-1.71 (m, 2H), 1.01 (t, 3H,  $J = 7.4$  Hz);

MS (FAB)  $m/z$ : 357( $(\text{M}+\text{H})^+$ ; free体).

(実施例13) (2R)-2-アミノ-2-メチル-4-{1-エチル-5-[4-(4-メチルフェニル)ブタノイル]ピロール-2-イル}ブタン-1-オール 塩酸塩(例示化合物番号 92)

[0228] [化28]



[0229] (13a) (2R)-1-アセトキシ-2-アセチルアミノ-2-メチル-4-{1-エチル-5-[4-(4-メチルフェニル)-1-(4-(4-メチルフェニル)ブタノイルオキシ)ブト-1-エニル]ピロール-2-イル}ブタン

参考例3で得られた(2R)-1-アセトキシ-2-アセチルアミノ-2-メチル-4-(1-エチルピロール-2-イル)ブタン(500mg, 1.80mmol)のトルエン(20mL)溶液に、4-ジメチルアミノピリジン(1.30g, 10.6mmol)及び4-(4-メチルフェニル)酪酸クロリド(1.05g, 5.3mmol)のトルエン(10mL)溶液を加え、110°Cで78時間攪拌した。室温に戻し、反応液に酢酸エチル及び水を加えて分液した。得られた有機相を分離し、水及び飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。ろ過後、減圧下溶媒を留去し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘキサン, 3:2)によ

り精製して、標記化合物(751mg、収率70%)を得た。

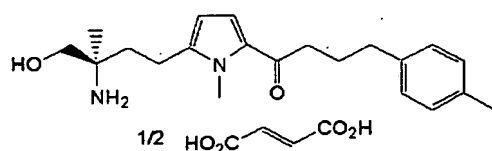
[0230] (13b) (2R)-2-アミノ-2-メチル-4-{1-エチル-5-[4-(4-メチルフェニル)ブタノイル]ピロール-2-イル}ブタン-1-オール 塩酸塩

実施例13(13a)で得られた(2R)-1-アセトキシ-2-アセチルアミノ-2-メチル-4-{1-エチル-5-[4-(4-メチルフェニル)-1-(4-(4-メチルフェニル)ブタノイルオキシ)ブト-1-エニル]ピロール-2-イル}ブタン(750mg、1.20mmol)をテトラヒドロフラン(7mL)とメタノール(7mL)との混合液に溶解し、水(7mL)及び水酸化リチウム1水和物(530mg、12.6mmol)を加え、50℃で7時間攪拌した。冷却後、反応液に水及び塩化メチレンを加え分液した。得られた有機相を分離し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。ろ過後、減圧下溶媒を留去し、残渣を塩基性シリカゲル(NHタイプ)クロマトグラフィー(塩化メチレン:メタノール, 97:3)により精製して、粗製の(2R)-2-アミノ-2-メチル-4-{1-エチル-5-[4-(4-メチルフェニル)ブタノイル]ピロール-2-イル}ブタン-1-オール(251mg)を得た。得られた粗生成物のエタノール(5mL)溶液に、4規定塩酸-ジオキサン溶液(0.360mL、1.40mmol)を氷冷下加えて、10分間攪拌した。減圧下濃縮し、酢酸エチルを加えて析出した結晶をろ取し、酢酸エチルで洗浄し、減圧下乾燥して、標記化合物(215mg、収率44%)を得た。

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ , 400MHz):  $\delta$  7.90(br s, 2H), 7.11-7.04 (m, 4H), 7.00 (d, 1H,  $J = 3.7$  Hz), 5.95 (d, 1H,  $J = 3.7$  Hz), 5.53(br s, 1H), 4.30 (q, 2H,  $J = 7.0$  Hz), 3.53-3.39 (m, 2H), 2.72 (t, 2H,  $J = 7.3$  Hz), 2.64 (t, 2H,  $J = 8.4$  Hz), 2.55 (t, 2H,  $J = 7.3$  Hz), 2.26 (s, 3H), 1.95-1.78 (m, 4H), 1.22 (s, 3H), 1.18(t, 3H,  $J = 7.0$  Hz); MS (FAB)  $m/z$ : 357((M+H) $^+$ ; free体).

(実施例14) (2R)-2-アミノ-2-メチル-4-{1-メチル-5-[4-(4-メチルフェニル)ブタノイル]ピロール-2-イル}ブタン-1-オール 1/2フマル酸塩(例示化合物番号 19)

[0231] [化29]



[0232] 実施例1(1b)で得られた(2R)-2-アミノ-2-メチル-4-{1-メチル-5-[4-(4-メチルフェニル)ブタノイル]ピロール-2-イル}ブタン-1-オール(560mg、1.6mmol)のエタノール(18mL)溶液に、フマル酸(94.9mg、0.82mmol)を室温に加えて、15時間放置した。析出した結晶をろ取し、標記化合物(622.7mg、収率95%)を得た。

<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD, 400MHz): δ 7.08-7.03 (m, 4H), 6.96 (d, 1H, J = 3.7 Hz), 6.65 (s, 0.5x2H), 6.01 (d, 1H, J = 4.3 Hz), 3.85 (s, 3H), 3.62 (d, 1H, J = 11.0 Hz), 3.54 (d, 1H, J = 11.0 Hz), 2.73 (t, 2H, J = 7.3 Hz), 2.69 (t, 2H, J = 8.4 Hz), 2.60 (t, 2H, J = 7.8 Hz), 2.28 (s, 3H), 2.01-1.84 (m, 4H), 1.32 (s, 3H);

MS (FAB) m/z: 343((M+H)<sup>+</sup>; free体);

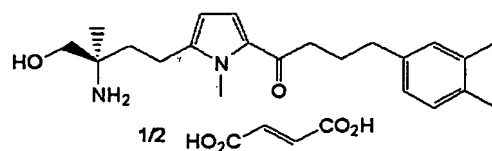
元素分析値(C<sub>21</sub>H<sub>30</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>・0.5C<sub>4</sub>H<sub>4</sub>O<sub>4</sub>として%),

計算値: C: 68.97, H: 8.05, N: 6.99;

実測値: C: 69.06, H: 7.82, N: 7.08.

(実施例15) (2R)-2-アミノ-2-メチル-4-{1-メチル-5-[4-(3,4-ジメチルフェニル)ブタノイル]ピロール-2-イル}ブタン-1-オール 1/2フマル酸塩(例示化合物番号 23)

[0233] [化30]



[0234] 実施例2(2a)で得られた(2R)-1-アセトキシ-2-アセチルアミノ-2-メチル-4-{1-メチル-5-[4-(3,4-ジメチルフェニル)-1-(4-(3,4-ジメチルフェニル)ブタノイルオキシ)ブト-1-エニル]ピロール-2-イル}ブタン(29.6g、48.1mmol)をテトラヒドロフラン(100mL)とメタノール(100mL)との混合液に溶解し、水(100mL)

及び水酸化リチウム1水和物(20.2g、481mmol)を加え、60°Cで5時間攪拌した。冷却後、反応液に水及び塩化メチレンを加えて分液した。有機相を分離し、飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、残渣を塩基性シリカゲル(NHタイプ)クロマトグラフィー(塩化メチレン:メタノール, 100:1)により精製して、(2R)-2-アミノ-2-メチル-4-{1-メチル-5-[4-(3,4-ジメチルフェニル)ブタノイル]ピロール-2-イル}ブタン-1-オール(13.2g、収率77%)を得た。得られた(2R)-2-アミノ-2-メチル-4-{1-メチル-5-[4-(3,4-ジメチルフェニル)ブタノイル]ピロール-2-イル}ブタン-1-オール(1.50g、4.21mmol)のメタノール(16mL)溶液に、氷冷下、フマル酸(244g、2.10mmol)のメタノール溶液(5mL)を加えた。減圧下メタノールを留去した後、少量のメタノールに残渣を溶解し、酢酸エチルを加えて再結晶を行い、標記化合物の粗結晶(1.51g)を得た。得られた粗結晶(1.51g)をメタノールおよび酢酸エチルを用いて再度再結晶を行い、白色結晶として標記化合物(1.23g、収率71%)を得た。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 400MHz):  $\delta$  6.98 (d, 1H,  $J = 7.8$  Hz), 6.93 (d, 1H,  $J = 3.9$  Hz), 6.91 (s, 1H), 6.86 (d, 1H,  $J = 7.8$  Hz), 6.63 (s, 1H), 6.00 (d, 1H,  $J = 4.0$  Hz), 3.84 (s, 3H), 3.62 (d, 1H,  $J = 11.3$  Hz), 3.53 (d, 1H,  $J = 11.3$  Hz), 2.74–2.66 (m, 4H), 2.57 (t, 2H,  $J = 7.4$  Hz), 2.21 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 2.06–1.83 (m, 4H), 1.32 (s, 3H);  
 $\text{IR } \nu_{\text{max}} \text{ cm}^{-1}$  (KBr): 3276, 2945, 2900, 1645, 1543, 1411, 1355, 1216, 1157, 986, 804, 669, 536;

MS (FAB)  $m/z$ : 357(( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ ; free体);

元素分析値( $\text{C}_{22}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_2 \cdot 0.5(\text{C}_4\text{H}_4\text{O}_4)$ として%),

計算値: C: 69.54, H: 8.27, N: 6.76;

実測値: C: 69.40, H: 8.44, N: 6.73.

(参考例1) (2R)-1-アセトキシ-2-アセチルアミノ-2-メチル-4-(1-メチルピロール-2-イル)ブタン

(1a) (2R)-2-*t*-ブトキシカルボニルアミノ-3-*n*-ヘキサノイルオキシ-2-メチル-1-プロパノール

2-*t*-ブトキシカルボニルアミノ-2-メチルプロパン-1, 3-ジオール(



20. 0g、97. 4mmol)をイソプロピルエーテル(200mL)に懸濁し、ヘキサン酸ビニルエステル16. 3mL(0. 100mol)及びリパーゼ[Immobilized lipase from *Pseudomonas* sp., TOYOBO社製、0. 67U/mg](0. 8g)を加え、室温で2時間攪拌した。反応液をろ過後、ろ液を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル, 10:1-2:1)により精製して、標記化合物(25. 0g、収率85%)を得た。

[0235] 得られた(2R)-2-*t*-ブトキシカルボニルアミノ-3-*n*-ヘキサノイルオキシ-2-メチルー1-プロパノールは、分析用光学活性HPLCカラム[ChiralCel OF(0. 46cm×25cm)、ダイセル社製、溶出溶媒 ヘキサン:2-プロパノール, 70:30、流速 0. 5mL/min]で分析し、光学純度(85%ee)を決定した。2S体の保持時間が8. 2分であり、2R体の保持時間が10. 5分であった。

$[\alpha]_D -8.5$  (c 1.86,  $\text{CHCl}_3$ );

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400MHz):  $\delta$  4.86 (s, 1H), 4.25 (d, 1H,  $J = 11.2$  Hz), 4.19 (d, 1H,  $J = 11.2$  Hz), 3.86 (br s, 1H), 3.70-3.55(m, 2H), 2.36 (t, 2H,  $J = 7.4$  Hz), 1.44 (s, 9H), 1.40-1.30 (m, 4H), 1.25 (s, 3H), 0.90 (t, 3H,  $J = 7.0$  Hz);

IR  $\nu_{\text{max}}$   $\text{cm}^{-1}$  (Liquid Film): 3415, 3380, 2961, 2935, 2874, 1721, 1505, 1458, 1392, 1368, 1293, 1248, 1168, 1076;

MS (FAB)  $m/z$ : 304((M+H) $^+$ ).

(1b) (2S)-2-*t*-ブトキシカルボニルアミノ-3-*n*-ヘキサノイルオキシ-2-メチルー1-プロパノール

参考例1(1a)で得られた(2R)-2-*t*-ブトキシカルボニルアミノ-3-*n*-ヘキサノイルオキシ-2-メチルー1-プロパノール(30. 7g、0. 101mol)の塩化メチレン(600mL)溶液に、モレキュラーシーブ4A(220g)及び塩化クロム酸ピリジニウム(43. 6g、0. 202mol)を氷冷下加え、室温で2時間攪拌した。反応液にエーテルを加え、ろ過し、ろ液を減圧下留去し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル, 10:1-5:1)により精製して、標記化合物(28. 8g、収率95%)を得た。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400MHz):  $\delta$  9.45 (s, 1H), 5.26 (br s, 1H), 4.44 (d, 1H,  $J = 11.2$  Hz), 4.32 (d, 1H,  $J = 11.2$  Hz), 2.32 (t, 2H,  $J = 7.46$  Hz), 1.70-1.55 (m, 2H), 1.45

(s, 9H), 1.38 (s, 3H), 1.40–1.25 (m, 4H), 0.90 (t, 3H,  $J = 7.0$  Hz);

IR  $\nu_{\text{max}}$   $\text{cm}^{-1}$  (Liquid Film) : 3367, 2961, 2935, 2874, 1742, 1707, 1509, 1458, 1392, 1369, 1290, 1274, 1254, 1166, 1100, 1078;

MS (FAB)  $m/z$  : 302((M+H)<sup>+</sup>).

(1c) ヨウ化(1-メチルピロール-2-イル)メチルトリフェニルホスホニウム塩

1-メチルピロール(21.4g、264mmol)に、35%ホルムアルデヒド水溶液(20.8 mL、264mmol)とジメチルアミン塩酸塩(22.7g、278mmol)の混合物を、氷冷攪拌下、1時間30分間かけて加え、室温で6時間攪拌した。反応液に10%水酸化ナトリウム水溶液(150mL)とエーテルを加えて分液した。得られた有機相を分離し、飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。ろ過後、減圧下溶媒を留去し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(塩化メチレン:メタノール, 10:1)により精製して、2-(N, N-ジメチルアミノメチル)-1-メチルピロール(31.5g、収率86%)を得た。2-(N, N-ジメチルアミノメチル)-1-メチルピロール(30.0g、217mmol)のエタノール(220mL)溶液に、氷冷下、ヨウ化メチル(16.2mL、260mmol)を加え、室温で2時間攪拌した。反応液に酢酸エチル(220mL)を加え、析出した結晶をろ取り、酢酸エチルで洗浄後、乾燥して、ヨウ化(1-メチルピロール-2-イル)メチルトリメチルアンモニウム塩(55.3g、収率91%)を得た。

[0236] ヨウ化(1-メチルピロール-2-イル)メチルトリメチルアンモニウム塩(55.3g、198 mmol)をアセトニトリル(400mL)に懸濁し、トリフェニルホスフィン(62.2g、237mmol)を加え、80℃で10時間攪拌した。冷却後、減圧下、約1/2に濃縮し、酢酸エチル(200mL)を加え、析出した結晶をろ取り、酢酸エチルで洗浄し、減圧下乾燥して、標記化合物(77.1g、収率81%)を得た。

[0237] (1d) (2R)-2-*t*-ブトキシカルボニルアミノ-1-*n*-ヘキサノイルオキシ-2-メチル-4-(1-メチルピロール-2-イル)-3-ブテン

参考例1(1c)で得られたヨウ化(1-メチルピロール-2-イル)メチルトリフェニルホスホニウム塩(58.0g、120mmol)をテトラヒドロフラン(300mL)に懸濁し、氷冷攪拌下、カリウム-*t*-ブトキシド(13.5g、120mmol)のテトラヒドロフラン(180mL)溶液を30分間かけて加え、さらに氷冷下80分間攪拌した。この反応液に、参考例1(1b)で

得られた(2S)-2-*t*-ブトキシカルボニルアミノ-3-*n*-ヘキサノイルオキシ-2-メチル-1-プロパナール(30.3g, 101mmol)のテトラヒドロフラン(120mL)溶液を30分間かけて加え、氷冷下30分間攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加えて反応を止め、液温を室温に戻し、減圧下濃縮し、水及び酢酸エチルを加えて分液した。得られた有機相分離し、水及び飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過後、減圧下溶媒を留去し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル, 9:1)により精製して、標記化合物(37.0g、収率97%)を得た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400MHz):  $\delta$  6.60 (t, 1H,  $J = 2.3$  Hz), 6.57 (t, 1H,  $J = 2.3$  Hz), 6.38 (d, 1H,  $J = 16.1$  Hz), 6.30-6.26 (m, 2H), 6.27 (d, 1H,  $J = 12.5$  Hz), 6.11 (t, 1H,  $J = 3.2$  Hz), 6.08 (t, 1H,  $J = 3.2$  Hz), 5.99 (d, 1H,  $J = 16.1$  Hz), 5.58 (d, 1H,  $J = 12.5$  Hz), 5.04 (br s, 1H), 4.81 (br s, 1H), 4.34-4.16 (m, 4H), 3.60 (s, 3H), 3.54 (s, 3H), 2.36-2.30 (m, 4H), 1.67-1.22 (m, 36H), 0.92-0.87 (s, 6H);

MS (EI)  $m/z$ : 280( $\text{M}^+$ ), 249, 224, 193(base), 164, 149, 132, 108, 94, 57.

(1e) (4R)-4-メチル-4-[2-(1-メチルピロール-2-イル)エチニル]-1, 3-オキサゾリジン-2-オン

参考例1(1d)で得られた(2R)-2-*t*-ブトキシカルボニルアミノ-1-*n*-ヘキサノイルオキシ-2-メチル-4-(1-メチルピロール-2-イル)-3-ブテン(37.0g, 97.8mmol)をテトラヒドロフラン(100mL)及びメタノール(100mL)混合液に溶解し、2規定水酸化ナトリウム水溶液(100mL)を加え、室温で1時間攪拌した。反応液に水及び塩化メチレンを加えて分液した。得られた有機相を分離し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。ろ過後、減圧下溶媒を留去して、粗生成物(28.8g、収率定量的)を得た。この粗生成物のテトラヒドロフラン(320mL)溶液に、カリウム-*t*-ブトキシド(13.2g, 117mmol)のテトラヒドロフラン(80mL)溶液を氷冷下10分間かけて加え、同温度下で20分間攪拌した。反応液に酢酸(6.7mL, 117mmol)を加えて中和し、減圧下濃縮して、水及び酢酸エチルを加えて分液した。得られた有機相を分離し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過後、減圧下溶媒を留去し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル, 1:1-1:2)によ

り精製して、標記化合物(20. 3g、収率定量的)を得た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400MHz):  $\delta$  6.67 (t, 1H,  $J = 2.1$  Hz), 6.62 (t, 1H,  $J = 1.5$  Hz), 6.48 (d, 1H,  $J = 15.7$  Hz), 6.36 (dd, 1H,  $J = 3.7, 1.5$  Hz), 6.31 (d, 1H,  $J = 12.2$  Hz), 6.14–6.10 (m, 2H), 6.07 (br d, 1H,  $J = 3.6$  Hz), 5.99 (d, 1H,  $J = 15.7$  Hz), 5.65 (d, 1H,  $J = 12.2$  Hz), 5.46 (br s, 1H), 5.11 (br s, 1H), 4.31 (d, 1H,  $J = 8.2$  Hz), 4.22 (d, 1H,  $J = 8.2$  Hz), 4.17 (d, 1H,  $J = 8.2$  Hz), 4.16 (d, 1H,  $J = 8.2$  Hz), 3.62 (s, 3H), 3.55 (s, 3H), 1.59 (s, 3H), 1.57 (s, 3H);

MS (EI)  $m/z$ : 206( $M^+$ , base), 191, 176, 161, 147, 132, 120, 106, 94, 81, 77.

(1f) (4R)-4-メチル-4-[2-(1-メチルピロール-2-イル)エチル]-1, 3-オキサゾリジン-2-オン

10%パラジウム-炭素(2. 02g、50%含水)をメタノール(40mL)に懸濁し、参考例1(1e)で得られた(4R)-4-メチル-4-[2-(1-メチルピロール-2-イル)エチル]-1, 3-オキサゾリジン-2-オン(20. 3g、97. 8mmol)のメタノール(360mL)溶液を加え、水素雰囲気下、室温で60分間攪拌した。反応液中のパラジウム-炭素をセライトろ過した後、ろ液を減圧下留去した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル, 3:2)により精製して、標記化合物(18. 0g、収率88%))を得た。

[0238] 得られた(4R)-4-メチル-4-[2-(1-メチルピロール-2-イル)エチル]-1, 3-オキサゾリジン-2-オンは、分析用光学活性HPLCカラム[ChiralCel OJ(0. 46cm $\times$  25cm)、ダイセル社製、溶出溶媒 n-ヘキサン:2-プロパノール, 70:30、流速 1. 0mL/min]で分析し、光学純度(75%ee)を決定した。4S体の保持時間が12. 5分であり、4R体の保持時間が15. 5分であった。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400MHz):  $\delta$  6.58 (t, 1H,  $J = 2.4$  Hz), 6.05 (dd, 1H,  $J = 3.2$  Hz, 2.4 Hz), 5.88 (br d, 1H,  $J = 3.2$  Hz), 5.15 (br s, 1H), 4.14 (d, 1H,  $J = 8.3$  Hz), 4.07 (d, 1H,  $J = 8.3$  Hz), 2.70–2.58 (m, 2H), 2.00–1.87 (m, 2H), 1.42 (s, 3H);

IR  $\nu_{\text{max}}$   $\text{cm}^{-1}$  (KBr): 3289, 3103, 2977, 2938, 1759, 1713, 1495, 1397, 1381, 1309, 1281, 1231, 1032, 945, 928, 776, 718, 706, 656;

MS (EI)  $m/z$ : 208( $M^+$ ), 108(base), 94, 81, 56, 42.

(1g) (2R)-2-アミノ-2-メチル-4-(1-メチルピロール-2-イル)ブタン-1-オール

ル 1/2D-(−)-酒石酸塩

参考例1(1f)で得られた(4R)-4-メチル-4-[2-(1-メチルピロール-2-イル)エチル]-1, 3-オキサゾリジン-2-オン(17.9g, 86.0mmol)をテトラヒドロフラン(250mL)及びメタノール(125mL)混合液に溶解し、5規定水酸化カリウム水溶液(125mL)を加え、4日間加熱還流した。冷却後、反応液に水と塩化メチレンを加え分液した。得られた有機相を分離し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。ろ過後、減圧下溶媒を留去し、残渣をエタノール(260mL)に溶解し、D-(−)-酒石酸(6.45g, 43.0mmol)を加えて2時間攪拌した後、析出した結晶をろ取して粗結晶(20.7g)を得た。粗結晶(18.7g)をエタノール(370mL)と水(37mL)の混合溶媒から再結晶し、得られた結晶を再度エタノール(300mL)と水(30mL)の混合溶媒から再結晶し、さらに得られた結晶を再度エタノール(240mL)と水(24mL)の混合溶媒から再結晶して、無色鱗片状晶として標記化合物(10.5g、収率53%)を得た。

[0239] 得られた標記化合物の光学純度は、以下のようにして決定した。

[0240] 得られた(2R)-2-アミノ-2-メチル-4-(1-メチルピロール-2-イル)ブタン-1-オール 1/2D-(−)-酒石酸塩(41.4mg, 0.16mmol)を塩化メチレン(1.6mL)に懸濁し、ジ-*t*-ブチルジカルボナート(0.176g, 0.810mmol)、トリエチルアミン(0.225mL, 1.62mmol)及び4-ジメチルアミノピリジン(2.0mg, 0.016mmol)を加え、室温で30分間攪拌した。減圧下溶媒を留去し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル, 3:2-2:1)により精製して、(4R)-4-メチル-4-[2-(1-メチルピロール-2-イル)エチル]-1, 3-オキサゾリジン-2-オン(17.7mg、収率53%)を得た。

[0241] 得られた(4R)-4-メチル-4-[2-(1-メチルピロール-2-イル)エチル]-1, 3-オキサゾリジン-2-オンは、参考例(1f)と同様に、分析用光学活性HPLCカラム[ChiralCel OJ(0.46cm×25cm)、ダイセル社製、溶出溶媒 *n*-ヘキサン:2-プロパノール, 70:30、流速 1.0mL/min]で分析し、光学純度(99.7%ee)を決定した。

Mp: 198-199 °C;

$[\alpha]_D -13.3$  (c 1.00, H<sub>2</sub>O);

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 400MHz):  $\delta$  6.54 (t, 1H,  $J = 2.3$  Hz), 5.91 (dd, 1H,  $J = 3.7$  Hz, 2.3 Hz), 5.82 (br d, 1H,  $J = 3.7$  Hz), 4.32 (s, 1H), 3.61 (d, 1H,  $J = 11.3$  Hz), 3.55 (s, 3H), 3.54 (d, 1H,  $J = 11.3$  Hz), 2.69–2.57 (m, 2H), 1.97 (ddd, 1H,  $J = 13.8, 9.4, 7.6$  Hz), 1.88 (ddd, 1H,  $J = 13.8, 11.0, 6.3$  Hz), 1.28 (s, 3H);

IR  $\nu_{\text{max}}$   $\text{cm}^{-1}$  (KBr): 3480, 3430, 2926, 2634, 2545, 1586, 1516, 1389, 1359, 1309, 1291, 1105, 1039, 710, 690;

MS (FAB)  $m/z$ : 183(( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ ; free体);

元素分析値( $\text{C}_{10}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O} \cdot 1/2\text{C}_4\text{H}_6\text{O}_6$ として%),

計算値: C: 56.01, H: 8.23, N: 10.89;

実測値: C: 55.81, H: 8.22, N: 10.89.

(1h) (2R)-1-アセトキシ-2-アセチルアミノ-2-メチル-4-(1-メチルピロロール-2-イル)ブタン

参考例1(1g)で得られた(2R)-2-アミノ-2-メチル-4-(1-メチルピロロール-2-イル)ブタン-1-オール 1/2D-(−)-酒石酸塩(3.98g, 15.5mmol)を塩化メチレン(50mL)及び水(12.5mL)の混合液に懸濁し、水酸化ナトリウム水溶液(97%水酸化ナトリウム3.20gを水12.5mLに溶解)を加え、室温で20分間攪拌した。反応液に塩化メチレンを加え分液した。得られた有機相を分離し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。ろ過後、減圧下溶媒を留去し、残渣を塩化メチレン(78mL)に溶解し、トリエチルアミン(21.5mL, 155mmol)、無水酢酸(7.30mL, 77.4mmol)及び4-ジメチルアミノピリジン(0.189g, 1.55mmol)を加え、室温で1時間攪拌した後、メタノールを加えて反応を止め、減圧下溶媒を留去した。残渣に酢酸エチル及び水を加え分液した。得られた有機相を分離し、水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液及び飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。ろ過後、減圧下溶媒を留去し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(酢酸エチル)により精製して、標記化合物(4.23g、収率定量的)を得た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400MHz):  $\delta$  6.54(t, 1H,  $J = 2.4$  Hz), 6.04 (t, 1H,  $J = 2.4$  Hz), 5.88 (d, 1H,  $J = 2.4$  Hz), 5.39 (br s, 1H), 4.33 (d, 1H,  $J = 11.2$  Hz), 4.20 (d, 1H,  $J = 11.2$  Hz), 2.60–2.51 (m, 2H), 2.26–2.19 (m, 1H), 2.09 (s, 3H), 1.97–1.89 (m, 4H),

1.38 (s, 3H);

MS (FAB)  $m/z$ : 267((M+H)<sup>+</sup>), 266(M<sup>+</sup>).

(参考例2) (2R)-1-アセトキシ-2-アセチルアミノ-2-エチル-4-(1-メチルピロ  
ール-2-イル)ブタン

(2a) (2R)-2-*t*-ブトキシカルボニルアミノ-2-エチル-3-*n*-ヘキサノイルオキシ  
-1-プロパノール

2-*t*-ブトキシカルボニルアミノ-2-エチルプロパン-1, 3-ジオール (52.9g, 241  
mmol) をイソプロピルエーテル (1.0L) に懸濁し、ヘキサン酸ビニルエステル (41.  
0mL, 254mmol) 及びリパーゼ [Immobilized lipase from *Pseudomonas* sp., TOYO  
BO社製, 0.67U/mg] (2.1g) を加え、室温で4時間攪拌した。反応液をろ過後、  
ろ液を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エ  
チル, 7:1-4:1-2:1) により精製して、標記化合物 (66.8g, 収率87%) を得た。

[0242] 得られた (2R)-2-*t*-ブトキシカルボニルアミノ-2-エチル-3-*n*-ヘキサノイルオ  
キシ-1-プロパノールは、分析用光学活性HPLCカラム [ChiralCel OF (0.46cm×  
25cm)、ダイセル社製、溶出溶媒 ヘキサン: 2-プロパノール, 80:20、流速 0.5  
mL/min] で分析し、光学純度 (93%ee) を決定した。2S体の保持時間が7.4分で  
あり、2R体の保持時間が7.9分であった。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400MHz): δ 4.76 (br s, 1H), 4.24 (d, 1H, J = 11.0 Hz), 4.10 (d,  
1H, J = 11.0 Hz), 3.65-3.62 (m, 2H), 2.35 (t, 2H, J = 7.7 Hz), 1.78-1.69 (m, 1H),  
1.63-1.53 (m, 4H), 1.44 (s, 9H), 1.30-1.25 (m, 4H), 0.87-0.83 (m, 6H);

MS (FAB)  $m/z$ : 340((M+Na)<sup>+</sup>), 318((M+H)<sup>+</sup>).

(2b) (2S)-2-*t*-ブトキシカルボニルアミノ-2-エチル-3-*n*-ヘキサノイルオキシ  
-1-プロパノール

参考例2 (2a) で得られた (2R)-2-*t*-ブトキシカルボニルアミノ-2-エチル-3-*n*-  
ヘキサノイルオキシ-1-プロパノール (66.7g, 210mmol) の塩化メチレン (700mL  
) 溶液に、モレキュラーシーブ 4A (117g) 及び重クロム酸ピリジニウム (117g, 311m  
mol) を氷冷下加え、室温で2時間攪拌した。反応液にエーテルを加え、ろ過し、ろ液  
を減圧下留去し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル, 10:1-

5:1)により精製して、標記化合物(45.9g、収率69%)を得た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400MHz):  $\delta$  9.34, (s, 1H), 5.30 (br s, 1H), 4.60 (d, 1H,  $J = 11.4$  Hz), 4.40 (d, 1H,  $J = 11.4$  Hz), 2.28 (t, 2H,  $J = 7.3$  Hz), 2.18–2.06 (m, 1H), 1.79–1.69 (m, 1H), 1.62–1.55 (m, 2H), 1.44 (s, 9H), 1.34–1.22 (m, 4H), 0.90 (t, 3H,  $J = 7.3$  Hz), 0.81 (t, 3H,  $J = 7.3$  Hz);

MS (FAB)  $m/z$ : 338( $(\text{M}+\text{Na})^+$ ), 316( $(\text{M}+\text{H})^+$ ).

(2c) (2R)-2-*t*-ブトキシカルボニルアミノ-2-エチル-1-*n*-ヘキサノイルオキシ-4-(1-メチルピロール-2-イル)-3-ブテン

参考例1(1c)で得られたヨウ化(1-メチルピロール-2-イル)メチルトリフェニルホスホニウム塩及び参考例2(2b)で得られた(2S)-2-*t*-ブトキシカルボニルアミノ-3-*n*-ヘキサノイルオキシ-2-エチル-1-プロパナールを出発原料として、参考例1(1d)と同様の方法で反応を行い標記化合物(収率69%)を得た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400MHz):  $\delta$  6.61–6.54 (m, 1H), 6.39–6.21 (m, 2H), 6.13–6.05 (m, 1H), 5.89–5.37 (m, 1H), 4.39–4.20 (m, 2H), 3.65–3.52 (m, 3H), 2.31 (t, 2H,  $J = 7.3$  Hz), 1.99–1.23 (m, 17H), 0.97–0.85 (t, 6H,  $J = 7.3$  Hz);

MS (FAB)  $m/z$ : 392( $\text{M}^+$ ).

(2d) (4R)-4-エチル-4-[2-(1-メチルピロール-2-イル)エテニル]-1, 3-オキサゾリジン-2-オン

参考例2(2c)で得られた(2R)-2-*t*-ブトキシカルボニルアミノ-2-エチル-1-*n*-ヘキサノイルオキシ-4-(1-メチルピロール-2-イル)-3-ブテンを出発原料として、参考例1(1e)と同様の方法で反応を行い標記化合物(収率74%)を得た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400MHz):  $\delta$  6.66–6.57 (m, 1H), 6.48 (d, 1H,  $J = 15.7$  Hz), 6.35–6.30 (m, 1H), 6.12–6.05 (m, 1H), 5.90 (d, 1H,  $J = 15.7$  Hz), 4.30–4.15 (m, 2H), 3.55–3.50 (m, 計3H), 1.90–1.72 (m, 2H), 0.95–1.05 (m, 3H);

MS (EI)  $m/z$ : 220( $\text{M}^+$ ).

(2e) (4R)-4-エチル-4-[2-(1-メチルピロール-2-イル)エチル]-1, 3-オキサゾリジン-2-オン

参考例2(2d)で得られた(4R)-4-エチル-4-[2-(1-メチルピロール-2-イル)



エテニル]-1, 3-オキサゾリジン-2-オンを出発原料として、参考例1 (1f)と同様の方法で反応を行い標記化合物(収率96%)を得た。得られた(4R)-4-エチル-4-[2-(1-メチルピロール-2-イル)エチル]-1, 3-オキサゾリジン-2-オンは、分析用光学活性HPLCカラム[ChiralCel OJ-H(0.46cm×25cm)、ダイセル社製、溶出溶媒 n-ヘキサン:2-プロパノール, 60:40、流速 1.0mL/min]で分析し、光学純度(94%ee)を決定した。2S体の保持時間が8.5分であり、2R体の保持時間が11.3分であった。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400MHz):  $\delta$  6.58 (t, 1H,  $J = 2.4$  Hz), 6.06 (dd, 1H,  $J = 3.2$  Hz, 2.4 Hz), 5.88 (m, 1H), 4.15 (d, 1H,  $J = 8.8$  Hz), 4.10 (d, 1H,  $J = 8.8$  Hz), 3.54 (s, 3H), 2.63-2.59 (m, 2H), 1.96-1.91 (m, 2H), 1.75-1.56 (m, 2H), 0.98 (t, 3H,  $J = 7.3$ Hz)。

IR  $\nu_{\text{max}}$   $\text{cm}^{-1}$  (liquid film): 3270, 2969, 2938, 1748, 1495, 1400, 1302, 1271, 1049, 709;

MS (EI)  $m/z$ : 222( $\text{M}^+$ ).

(2f) (2R)-1-アセトキシ-2-アセチルアミノ-2-エチル-4-(1-メチルピロール-2-イル)ブタン

参考例2 (2e)で得られた(4R)-4-エチル-4-[2-(1-メチルピロール-2-イル)エチル]-1, 3-オキサゾリジン-2-オンを出発原料として、参考例1 (1g)、(1h)と同様の方法で反応を行い標記化合物(収率77%)を得た。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400MHz):  $\delta$  6.54 (t, 1H,  $J = 2.4$  Hz), 6.04 (t, 1H,  $J = 2.4$  Hz), 5.89-5.87 (m, 1H), 4.32 (s, 2H), 3.53 (s, 3H), 2.52 (dd, 2H,  $J = 8.8, 8.3$ Hz), 2.17-1.72 (m, 4H), 2.08 (s, 3H), 1.94 (s, 3H), 0.88 (t, 3H,  $J = 7.3$ Hz);

MS (FAB)  $m/z$ : 281( $(\text{M}+\text{H})^+$ ).

(参考例3) (2R)-1-アセトキシ-2-アセチルアミノ-2-メチル-4-(1-エチルピロール-2-イル)ブタン

(3a)ヨウ化(1-エチルピロール-2-イル)メチルトリフェニルホスホニウム塩

1-エチルピロール(10.0g、105mmol)に、35%ホルムアルデヒド水溶液(9.0mL、105mmol)とジメチルアミン塩酸塩(9.0g、110mmol)の混合物を、氷冷攪拌

下、1時間30分間かけて加え、室温で6時間攪拌した。反応液に10%水酸化ナトリウム水溶液(150mL)とエーテルを加え分液した。得られた有機相を分離し、飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。ろ過後、減圧下溶媒を留去し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(塩化メチレン:メタノール, 9:1)により精製して、2-(N, N-ジメチルアミノメチル)-1-エチルピロール(15.6g、収率97%)を得た。

[0243] 2-(N, N-ジメチルアミノメチル)-1-エチルピロール(15.6g、102mmol)のエタノール(150mL)溶液に、氷冷下、ヨウ化メチル(7.7mL、124mmol)を加え、室温で3時間攪拌した。反応液に酢酸エチル(150mL)を加え、析出した結晶をろ取り、酢酸エチルで洗浄後、乾燥して、ヨウ化(1-エチルピロール-2-イル)メチルトリメチルアンモニウム塩(20.0g、収率66%)を得た。

[0244] ヨウ化(1-エチルピロール-2-イル)メチルトリメチルアンモニウム塩(20.0g、68.0mmol)をアセトニトリル(200mL)に懸濁し、トリフェニルホスフィン(22.0g、83.9mmol)を加え、80℃で9時間攪拌した。冷却後、減圧下、約1/2に濃縮し、酢酸エチル(100mL)を加え、析出した結晶をろ取り、酢酸エチルで洗浄し、減圧下乾燥して、標記化合物(27.5g、収率81%)を得た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400MHz):  $\delta$  7.94-7.89 (m, 3H), 7.78-7.71 (m, 6H), 7.64-7.57 (m, 6H), 6.82-6.79 (m, 1H), 5.96-5.92 (m, 1H), 5.51-5.47 (m, 1H), 5.10 (d, 2H,  $J = 13.9\text{Hz}$ ), 3.35 (q, 2H,  $J = 7.3\text{ Hz}$ ), 0.96 (t, 3H,  $J = 7.3\text{ Hz}$ ).

(3b) (2R)-2-*t*-ブトキシカルボニルアミノ-2-メチル-4-(1-エチルピロール-2-イル)-1-*n*-ヘキサノイルオキシ-3-ブテン

参考例3(3a)で得られたヨウ化(1-エチルピロール-2-イル)メチルトリフェニルホスホニウム塩(19.8g、39.8mmol)をテトラヒドロフラン(100mL)に懸濁し、氷冷攪拌下、カリウム*t*-ブトキシド(4.47g、39.8mmol)のテトラヒドロフラン(70mL)溶液を30分間かけて加え、さらに氷冷下1時間30分攪拌した。次いで、参考例1(1b)で得られた(2S)-2-*t*-ブトキシカルボニルアミノ-1-*n*-ヘキサノイルオキシ-2-メチル-3-プロパナール(10.0g、33.2mmol)のテトラヒドロフラン(50mL)溶液を30分間かけて加え、氷冷下1時間30分間攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加えて反応を止め、液温を室温に戻し、減圧下濃縮し、水及び酢酸エチルを

加え分液した。得られた有機相を分離し、水及び飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過後、減圧下溶媒を留去し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル, 4:1)により精製して、標記化合物(11.7g、収率90%)を得た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400MHz):  $\delta$  6.67–6.62 (m, 2H), 6.42–6.36 (m, 1H), 6.31–6.26 (m, 3H), 6.13–6.08 (m, 2H), 6.02–5.96 (m, 1H), 5.63–5.58 (m, 1H), 4.35–4.08 (m, 4H), 3.96–3.86 (m, 4H), 2.85–2.81 (m, 4H), 1.67–1.58 (m, 4H), 1.48–1.24 (m, 38H), 0.93–0.86 (m, 6H).

(3c) (4R)-4-メチル-4-[2-(1-エチルピロール-2-イル)エテニル]-1, 3-オキサゾリジン-2-オン

参考例3(3b)で得られた(2R)-2-*t*-ブトキシカルボニルアミノ-2-メチル-4-(1-エチルピロール-2-イル)-1-*n*-ヘキサノイルオキシ-3-ブテン(11.7g、29.8mmol)をテトラヒドロフラン(40mL)及びメタノール(40mL)の混合液に溶解し、2規定水酸化ナトリウム水溶液(40mL)を加え、室温で1時間30分間攪拌した。反応液に酢酸(1.5mL)を加えて反応を止め、水と酢酸エチルを加えて分液した。得られた有機相を分離し、水及び飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。ろ過後、減圧下溶媒を留去して、粗生成物(8.7g)を得た。粗生成物(8.7g)のテトラヒドロフラン(100mL)溶液に、カリウム-*t*-ブトキシド(4.0g、35.6mmol)のテトラヒドロフラン(30mL)溶液を氷冷下10分間かけて加え、同温度下で1時間攪拌した。反応液に酢酸(2mL)を加えて中和し、減圧下濃縮して、水及び酢酸エチルを加え分液した。得られた有機相を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過後、減圧下溶媒を留去し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル, 3:2)により精製して、標記化合物(5.7g、収率86%)を得た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400MHz):  $\delta$  6.73–6.65 (m, 2H), 6.52–6.46 (m, 1H), 6.36–6.29 (m, 2H), 6.15–6.10 (m, 2H), 6.05–5.97 (m, 2H), 5.69–5.65 (m, 2H), 4.31–4.09 (m, 4H), 3.97–3.83 (m, 4H), 1.60–1.53 (m, 6H), 1.39–1.31 (m, 6H).

(3d) (4R)-4-メチル-4-[2-(1-エチルピロール-2-イル)エチル]-1, 3-オキサゾリジン-2-オン

10%パラジウム-炭素(500mg、50%含水)をエタノール(10mL)に懸濁し、参考例3(3c)で得られた(4R)-4-メチル-4-[2-(1-エチルピロール-2-イル)エテニル]-1,3-オキサゾリジン-2-オン(5.7g、25.9mmol)のエタノール(50mL)溶液を加え、水素雰囲気下、室温で1時間攪拌した。反応液中のパラジウム-炭素をセライトろ過した後、ろ液を減圧下留去した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル、3:7)により精製して、標記化合物(5.0g、収率87%)を得た。

[0245] 得られた(4R)-4-メチル-4-[2-(1-エチルピロール-2-イル)エチル]-1,3-オキサゾリジン-2-オンは、分析用光学活性HPLCカラム[ChiralPak OJ(0.46cm×25cm)、ダイセル社製、溶出溶媒 n-ヘキサン:2-プロパノール、70:30、流速 1.0mL/min]で分析し、光学純度(84%ee)を決定した。4S体の保持時間が7.5分であり、4R体の保持時間が8.3分であった。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400MHz):  $\delta$  6.66-6.63 (m, 1H), 6.10-6.07 (m, 1H), 5.89-5.86 (m, 1H), 5.00 (br s, 1H), 4.15 (d, 1H,  $J = 8.1$  Hz), 4.08 (d, 1H,  $J = 8.1$  Hz), 3.84 (q, 2H,  $J = 7.3$  Hz), 2.67-2.61 (m, 2H), 1.99-1.92 (m, 2H), 1.43 (s, 3H), 1.87 (t, 3H,  $J = 7.3$  Hz).

(3e) (2R)-2-アミノ-2-メチル-4-(1-エチルピロール-2-イル)ブタン-1-オール 1/2D-(−)-酒石酸塩

参考例3(3d)で得られた(4R)-4-メチル-4-[2-(1-エチルピロール-2-イル)エチル]-1,3-オキサゾリジン-2-オン(4.90g、22.0mmol)のテトラヒドロフラン(80mL)及びメタノール(40mL)の混合液に溶解し、5.5規定水酸化カリウム水溶液(40mL)を加え、4日間加熱還流した。冷却後、反応液に水と塩化メチレンを加え分液した。得られた有機相を分離し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。ろ過後、減圧下溶媒を留去し、残渣をエタノール200mLに溶解し、D-(−)-酒石酸塩(1.59g、10.5mmol)のエタノール(20mL)溶液を加えて4時間放置した後、析出した粗結晶をエタノール(100mL)と水(10mL)の混合溶媒から再結晶した。得られた結晶を再度エタノール(50mL)と水(5mL)の混合溶媒から再結晶し、無色板状晶として標記化合物(2.80g、収率37%)を得た。

[0246] 得られた(2R)-2-アミノ-2-メチル-4-(1-エチルピロール-2-イル)ブタン-1-

オール 1/2D-(−)-酒石酸塩(55.5mg、0.160mmol)を塩化メチレン(1.6mL)に懸濁し、ジ-*t*-ブチルジカルボナート(0.17g、0.78mmol)、トリエチルアミン(0.22mL、1.58mmol)及び4-ジメチルアミノピリジン(3.0mg、0.025mmol)を加え、室温で20分間攪拌した。水と酢酸エチルを加え分液した。得られた有機相を分離し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル, 1:1)により精製して、(4*R*)-4-メチル-4-[2-(1-エチルピロール-2-イル)エチル]-1, 3-オキサゾリジン-2-オン(18.0mg、収率58%)を得た。

[0247] 得られた(4*R*)-4-メチル-4-[2-(1-エチルピロール-2-イル)エチル]-1, 3-オキサゾリジン-2-オンは、分析用光学活性HPLCカラム[ChiralPak OJ(0.46cm×25cm)、ダイセル社製、溶出溶媒 *n*-ヘキサン:2-プロパノール, 70:30、流速 1.0mL/min]で分析し、光学純度(99.9%ee)を決定した。

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ , 400MHz):  $\delta$  6.58-6.54 (m, 1H), 5.93-5.89 (m, 1H), 5.79-5.76 (m, 1H), 4.27 (s, 1H), 3.85 (q, 2H,  $J = 7.3$  Hz), 3.68 (d, 1H,  $J = 11.7$  Hz), 3.51 (d, 1H,  $J = 11.7$  Hz), 2.62-2.56 (m, 2H), 1.99-1.82 (m, 2H), 1.29 (t, 3H,  $J = 7.3$  Hz), 1.27 (s, 3H).

(3f) (2*R*)-1-アセトキシ-2-アセチルアミノ-2-メチル-4-(1-エチルピロール-2-イル)ブタン

参考例3(3e)で得られた(2*R*)-2-アミノ-2-メチル-4-(1-エチルピロール-2-イル)ブタン-1-オール 1/2D-(−)-酒石酸塩(2.70g、7.80mmol)の塩化メチレン(30mL)溶液に、トリエチルアミン(17.0mL、122mmol)、無水酢酸(7.6mL、80.4mmol)及び4-ジメチルアミノピリジン(20mg、0.16mmol)を加え、室温で3時間30分間攪拌した。反応液に水と塩化メチレンを加え分液した。得られた有機相を分離し、水及び飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。ろ過後、減圧下濃縮乾固し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(酢酸エチル)により精製して、標記化合物(2.2g、収率96%)を得た。

$^1\text{H}$  NMR (CDCl $_3$ , 400MHz):  $\delta$  6.62-6.59 (m, 1H), 6.09-6.06 (m, 1H), 5.89-5.87 (m, 1H), 5.41 (br s, 1H), 4.34 (d, 1H,  $J = 11.0$  Hz), 4.21 (d, 1H,  $J = 11.0$  Hz), 3.85 (q,

2H,  $J = 7.3$  Hz), 2.60–2.51 (m, 2H), 2.26–2.18 (m, 1H), 2.08 (s, 3H), 1.98–1.93 (m, 1H), 1.92 (s, 3H), 1.38 (s, 3H), 1.37 (t, 3H,  $J = 7.3$  Hz).

(参考例4) 4-(3, 4-ジメチルフェニル)酪酸

臭化[2-(1, 3-ジオキソラン-2-イル)エチル]トリフェニルホスホニウム塩 (99.2g, 224mmol) をテトラヒドロフラン (200mL) に懸濁し、窒素雰囲気下、カリウム $t$ -ブトキシド (25.1g, 224mmol) のテトラヒドロフラン (200mL) 溶液を30分間かけて加え、氷冷下30分間攪拌した。3, 4-ジメチルベンズアルデヒド (20.2g, 151mmol) のテトラヒドロフラン (100mL) 溶液を20分間かけて加え、氷冷下20分間攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液と酢酸エチルを加え分液した。得られた有機相を分離し、水及び飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過後、減圧下溶媒を留去し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル, 15:1–10:1)により精製して、粗精製物 (29.9g) を得た。得られた粗精製物 (29.9g) のメタノール (300mL) 溶液に、10%パラジウム-炭素 (3.01g, 50%含水) を加え、水素雰囲気下、室温で2時間攪拌した。反応液中のパラジウム-炭素をセライトろ過した後、ろ液を減圧下留去した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル, 10:1)により精製して、[1-(1, 3-ジオキソラン-2-イル)-3-(3, 4-ジメチルフェニル)]プロパン (29.6g, 収率98%) を得た。得られた[1-(1, 3-ジオキソラン-2-イル)-3-(3, 4-ジメチルフェニル)]プロパン (29.6g, 134.4mmol) のテトラヒドロフラン (250mL) 溶液に、水 (250mL) を加え、室温攪拌下、OXONE (TM) (248g, 403mmol) を20分間かけて加え、室温で18時間攪拌した。不溶物を濾別し、1規定水酸化ナトリウム水溶液を加えpH11とし、エーテルを加え分液した。水相に1規定塩酸水溶液を加えpH2とし、酢酸エチルを加え分液した。得られた有機相を分離し、水及び飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。ろ過後、減圧下溶媒を留去し、標記化合物 (26.1g, 収率98%) を得た。

[0248] (参考例5) 4-(2, 3-ジメチルフェニル)酪酸

2, 3-ジメチルベンズアルデヒドを用いて、参考例4と同様の方法で反応を行い標記化合物 (収率87%) を得た。

[0249] (参考例6) 4-(2, 4-ジメチルフェニル)酪酸

臭化(2-カルボキシエチル)トリフェニルホスホニウム塩(150g、361mmol)をテトラヒドロフラン(500mL)に懸濁し、2, 4-ジメチルベンズアルデヒド(55. 4mL、397 mmol)を加え、窒素雰囲気下、カリウムt-ブトキシド(81. 1g、722mmol)のテトラヒドロフラン(300mL)溶液を10分間かけて加え、氷冷下3時間攪拌した。反応液に水を加えて反応を止め、液温を室温に戻し、減圧下濃縮し、8規定水酸化ナトリウム水溶液を加えpH11とし、エーテルを加え分液した。水相に12規定塩酸水溶液を加えpH2とし、酢酸エチルを加え分液した。得られた有機相を分離し、水及び飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過後、減圧下溶媒を留去し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル, 10:1-6:1)により精製して、4-(2, 4-ジメチルフェニル)-3-ブテン酸(37. 0g、収率54%)を得た。得られた4-(2, 4-ジメチルフェニル)-3-ブテン酸(37. 0g、195mmol)のメタノール(400mL)溶液に、10%パラジウム-炭素(7. 96g、50%含水)を加え、水素雰囲気下、室温で3時間攪拌した。反応液中のパラジウム-炭素をセライトろ過した後、ろ液を減圧下留去した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル, 10:1)により精製して、標記化合物(64. 4g、収率84%)を得た。

[0250] (参考例7) 4-(4-t-ブチルフェニル)酪酸

4-t-ブチルベンズアルデヒドを用いて、参考例4と同様の方法で反応を行い標記化合物(収率85%)を得た。

[0251] (参考例8) 4-(4-イソプロピルフェニル)酪酸

4-イソプロピルベンズアルデヒドを用いて、参考例6と同様の方法で反応を行い標記化合物(収率34%)を得た。

[0252] (参考例9) 4-(4-シクロプロピルフェニル)酪酸

シクロプロピルベンゼン(25. 0g、212mmol)のクロロホルム(430mL)溶液に、-78℃攪拌下、臭素(12. 5mL、244mmol)を滴下し、そのまま45分間攪拌した。反応溶液に-78℃で10%亜硫酸ナトリウム水溶液及び水を加え、クロロホルムを加え分液した。得られた有機相を分離し、飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。ろ過後、減圧下溶媒を留去し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン)により精製して、1-ブロモ-4-シクロプロピルベンゼン(35. 5g、収率85%)を

得た。得られた1-ブromo-4-シクロプロピルベンゼン(35.5g、180mmol)のピペリジン(345mL)溶液に、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(5.33g、4.61mmol)及び3-ブチン-1-オール(31.5g、450mmol)を加え、窒素雰囲気下、80℃で3時間攪拌した。反応液を減圧留去し、残渣に酢酸エチル及び1規定塩酸水溶液を加えて分液した。得られた有機相を分離し、1規定塩酸水溶液、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、及び飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。ろ過後、溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル、4:1-3:1)により精製して、4-(4-シクロプロピルフェニル)ブト-3-イン-1-オール(30.2g、収率90%)を得た。得られた4-(4-シクロプロピルフェニル)ブト-3-イン-1-オール(27.8g、149mmol)をメタノール(300mL)に6規定硫酸水溶液(250mL)を加え、6時間加熱還流した。放冷後、反応液のメタノールを減圧留去したのち、酢酸エチルを加えて分液した。得られた有機相を分離し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過し、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル、4:1-2:1)により精製して、1-(4-シクロプロピルフェニル)-4-ヒドロキシブタン-1-オン(18.7g、収率61%)を得た。得られた1-(4-シクロプロピルフェニル)-4-ヒドロキシブタン-1-オン(17.5g、85.8mmol)のエチレングリコール(90mL)溶液に、ヒドラジン1水和物(10.4mL)及び水酸化カリウム(14.4g)を加え、180℃で6時間加熱還流した。反応液に水を加えて希釈し、酢酸エチルを加えて分液した。得られた有機相を分離し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。ろ過後、溶媒を減圧留去し、得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル、5:1-3:1)により精製して、4-(4-シクロプロピルフェニル)ブタン-1-オール(15.8g、収率97%)を得た。得られた4-(4-シクロプロピルフェニル)ブタン-1-オール(15.7g、83.0mmol)のアセトニトリル(300mL)溶液に、TEMPO(2,2,6,6-テトラメチルピペリジン1-オキシルフリーラジカル)(905mg、5.79mmol)及びリン酸水素ナトリウム緩衝液(300mL、0.67M、pH6.7)を加え、35℃で10分間攪拌した。反応溶液に亜塩素酸ナトリウム水溶液(16.4g、水80mL)を加えたのち、さらに2%次亜塩素酸水溶液(42.3mL)を滴下し、そのまま35℃で2時間攪拌した。反応溶液に1規定水酸化ナトリウム水溶液(250



mL)を加え、それを亜硫酸ナトリウム(30g)を加えた氷水(300mL)に注ぎこみ、そのまま5分間攪拌した。エーテルを加え分液した。水相を取り、濃塩酸を加えて酸性にし、エーテルを加えて分液した。得られた有機相を分離し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。ろ過後、溶媒を減圧留去し、白色固体として4-(4-シクロプロピルフェニル)酪酸(15.8g、収率88%)を得た。

[0253] (参考例10) 4-(4-フルオロフェニル)酪酸

4-フルオロベンズアルデヒドを用いて、参考例6と同様の方法で反応を行い標記化合物(収率71%)を得た。

[0254] (参考例11) 4-(4-トリフルオロメチルフェニル)酪酸

4-(トリフルオロメチル)ベンズアルデヒドを用いて、参考例4と同様の方法で反応を行い標記化合物(収率53%)を得た。

[0255] (参考例12) 4-(4-シアノフェニル)酪酸

4-シアノベンズアルデヒドを用いて、参考例4と同様の方法で反応を行い標記化合物(収率79%)を得た。

[0256] (参考例13) 4-(3-メチル-4-メトキシフェニル)酪酸

臭化[2-(1,3-ジオキソラン-2-イル)エチル]トリフェニルホスホニウム塩(28.2g、63.8mmol)をテトラヒドロフラン(100mL)に懸濁し、窒素雰囲気下、カリウムt-ブトキシド(7.15g、63.8mmol)のテトラヒドロフラン(100mL)溶液を30分間かけて加え、氷冷下30分間攪拌した。4-メトキシ-3-メチルベンズアルデヒド(8.2mL、60.6mmol)のテトラヒドロフラン(100mL)溶液を20分間かけて加え、氷冷下20分間攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加えて反応を止め、酢酸エチルを加え分液した。得られた有機相を分離し、水及び飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過後、減圧下溶媒を留去し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル、15:1-10:1)により精製して、粗精製物(14.9g)を得た。得られた粗精製物(14.9g)のエタノール(100mL)溶液に、10%パラジウム炭素(5.00g、50%含水)を加え、水素雰囲気下、室温で2時間攪拌した。反応液中のパラジウム炭素をセライトろ過した後、ろ液を減圧下留去した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル、10:1)により精製して、[1-(1,3-ジ

オキシラン-2-イル)-3-(4-メトキシ-3-メチルフェニル)]プロパン(12.8g、収率85%)を得た。得られた[1-(1,3-ジオキシラン-2-イル)-3-(4-メトキシ-3-メチルフェニル)]プロパン(12.8g、54.0mmol)のTHF(200mL)溶液に、3N塩酸水溶液(100mL)を滴下して2時間攪拌した。反応溶液に水(400mL)及び酢酸エチル(300mL)を加え分液した。得られた有機相を分離し、水及び飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。ろ過後、減圧下溶媒を留去し、4-(3-メチル-4-メトキシフェニル)ブタンアルデヒド(8.42g、81%)を得た。4-(3-メチル-4-メトキシフェニル)ブタンアルデヒド(8.42g、43.8mmol)のジオキサン(100mL)溶液に、氷冷しながらスルファミン酸(7.8g、0.08mol)水溶液50mL、亜塩素酸ナトリウム(9.2g、0.10mol)水溶液(50mL)を加え、室温で1時間攪拌した。反応液にエチルエーテル(200mL)を加え分液した。水相を1N塩酸でpH3-4とした後、酢酸エチルを加え分液した。得られた有機相を分離し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。ろ過後、減圧下溶媒を留去し、4-(3-メチル-4-メトキシフェニル)酪酸を(5.38g、収率60%)を得た。

[0257] (試験例)

(試験例1)

ラット末梢血リンパ球数の測定

(1) LEWラット(雄、5週齢、日本チャールス・リバー株式会社)を使用した。1群5匹のラットを用いた。

[0258] (2) 化合物の投与

化合物は1%トラガント液(溶媒)に懸濁した。化合物懸濁液を、ラットの体重1kgあたり5mLの割合で強制経口投与した。

なお、正常群には化合物懸濁液の代わりに溶媒を投与した。

[0259] (3) 末梢血リンパ球数の測定方法

溶媒あるいは化合物懸濁液投与後3時間において、エーテル麻酔下で下大静脈より採血を行い、EDTA入りチューブに移した。

[0260] 採取した血液について血液学検査装置でリンパ球の絶対数を測定した。正常群のリンパ球数を100%としたときの被験化合物によるリンパ球数減少作用を相対値(%)

で算出した。

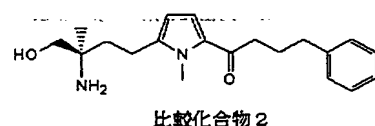
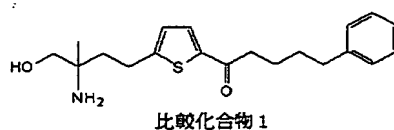
[0261]

化合物	リンパ球数（正常値を100%とした相対値）（%）
実施例 1	8
実施例 1 1	11
比較化合物 1	30
比較化合物 2	31

本発明の化合物は優れた活性を示した。

[0262] なお、比較化合物1は、特開2002-167382号公報に記載の化合物（例示化合物番号1-1344、実施例19）であり、比較化合物2は、特開2003-267950号公報に記載の化合物の光学活性体（例示化合物番号1-1082）である。

[0263] [化31]



[0264] ラット末梢血リンパ球数の測定ID<sub>50</sub> (mg/kg)

溶媒あるいは複数の用量の化合物懸濁液を投与し、各用量におけるリンパ球数を測定した。

各用量の化合物投与群における抑制率を下記式により算出した。

[0265] 抑制率(%) = {1 - (化合物投与群のリンパ球数 / 溶媒投与群のリンパ球数)} × 100

上記抑制率として50%の値を与える化合物の用量を、ID<sub>50</sub> 値として算出した。

[0266]

化合物	ID <sub>50</sub> (mg/kg)
実施例 1	0.21
実施例 2	0.42
実施例 1 1	0.39
比較化合物 2	0.78

(試験例2)

ラット体内動態(1mg/kg投与)

(1) LEWISラット(雄、6週齢、日本チャールス・リバー株式会社)を1週間馴らし飼育後に使用した。各化合物に1〜3匹のラットを用いた。

[0267] (2) 化合物の投与

化合物は、4% (w/v) スルホブチルエーテル  $\beta$ -シクロデキストリンの生理食塩水溶液に溶解した。溶解した化合物を、ラットの体重1kg当たり2mLの割合で金属製ゾンデを用いて胃内に強制投与した。

[0268] (3) 血液中化合物濃度の測定方法

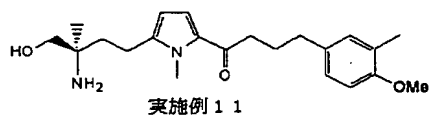
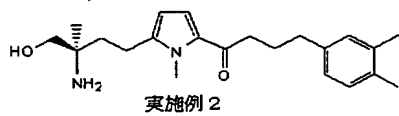
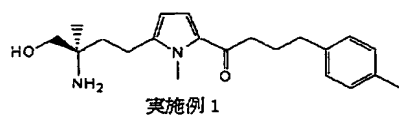
化合物投与後所定の時間にエーテル麻酔下、凝血阻止剤としてヘパリンを使用して頸静脈より0.1mL/匹/時点の採血を行なった。採血後の血液は速やかにメタノール処理を行い、測定用に処理が施されるまで冷凍保存した。得られた血液試料は、固相抽出による処理の後、高速液体クロマトグラフ四重極型質量分析装置により、血液中化合物濃度を測定した。得られた血液中濃度より、薬物動態解析ソフト(Winnonlin Professional)を用いて、各種薬物動態パラメーターを算出した。

[0269]

化合物	AUC (0 - 24 h) (ng/mL · h)	Cmax (ng/mL)	T1/2 (h)
実施例 1	288	19.4	15.6
実施例 2	123	8.4	8.50
実施例 11	71.7	5.38	6.04

上記試験結果から、本発明の医薬組成物が良好な体内動態を示すことがわかる。

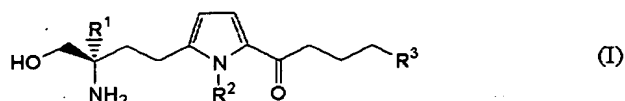
[0270] [化32]



## 請求の範囲

## [1] 一般式(I)

## [化1]



[式中、

$R^1$ は、メチル基又はエチル基を示し、 $R^2$ は、メチル基又はエチル基を示し、

$R^3$ は、ハロゲン原子、低級アルキル基、シクロアルキル基、低級アルコキシ基、ハロゲノ低級アルキル基、低級脂肪族アシル基及びシアノ基からなる群より選択される基で1乃至3個置換されたフェニル基を示す。]

を有する化合物、その薬理上許容される塩又はその薬理上許容されるエステルを含有する医薬組成物。

[2]  $R^1$ が、メチル基である、請求項1に記載の医薬組成物。

[3]  $R^2$ が、メチル基である、請求項1又は請求項2に記載の医薬組成物。

[4]  $R^3$ が、低級アルキル基、シクロアルキル基及び低級アルコキシ基からなる群より選択される基で1乃至3個置換されたフェニル基である、請求項1乃至請求項3から選択されるいずれか1項に記載の医薬組成物。

[5]  $R^3$ が、低級アルキル基及び低級アルコキシ基からなる群より選択される基で1乃至3個置換されたフェニル基である、請求項1乃至請求項3から選択されるいずれか1項に記載の医薬組成物。

[6]  $R^3$ が、メチル基及びメトキシ基からなる群より選択される基で1乃至3個置換されたフェニル基である、請求項1乃至請求項3から選択されるいずれか1項に記載の医薬組成物。

[7] 下記より選択されるいずれか1つの化合物又はその薬理上許容される塩を含有する医薬組成物：

(2R)-2-アミノ-2-メチル-4-{1-メチル-5-[4-(3-メチルフェニル)ブタノイル]ピロール-2-イル}ブタン-1-オール、

(2R)-2-アミノ-2-メチル-4-{1-メチル-5-[4-(4-メチルフェニル)ブタノイル]

ピロール-2-イル}ブタン-1-オール、  
(2R)-2-アミノ-2-メチル-4-{1-メチル-5-[4-(3, 4-ジメチルフェニル)ブタノイル]ピロール-2-イル}ブタン-1-オール、  
(2R)-2-アミノ-2-メチル-4-{1-メチル-5-[4-(4-メトキシフェニル)ブタノイル]ピロール-2-イル}ブタン-1-オール及び  
(2R)-2-アミノ-2-メチル-4-{1-メチル-5-[4-(3-メチル-4-メトキシフェニル)ブタノイル]ピロール-2-イル}ブタン-1-オール。

- [8] 薬理上許容される塩がフマル酸塩である、請求項1乃至請求項7から選択されるいずれか1項に記載の医薬組成物。
- [9] 末梢血リンパ球数減少作用を有することを特徴とする請求項1乃至請求項8から選択されるいずれか1項に記載の医薬組成物。
- [10] 末梢血リンパ球数減少剤である請求項1乃至請求項8から選択されるいずれか1項に記載の医薬組成物。
- [11] 末梢血リンパ球数の増加を抑制することを特徴とする請求項1乃至請求項8から選択されるいずれか1項に記載の医薬組成物。
- [12] 末梢血リンパ球数の異常に起因する疾病の治療又は予防のための請求項1乃至請求項8から選択されるいずれか1項に記載の医薬組成物。
- [13] 末梢血リンパ球数を減少させることにより症状を改善できる疾病の予防又は治療のための請求項1乃至請求項8から選択されるいずれか1項に記載の医薬組成物。
- [14] 末梢血リンパ球数減少作用による免疫抑制効果を示すことを特徴とする請求項1乃至請求項8から選択されるいずれか1項に記載の医薬組成物。
- [15] 皮膚移植又は臓器移植での拒絶反応を抑制するための請求項1乃至請求項8から選択されるいずれか1項に記載の医薬組成物。
- [16] 自己免疫疾患の予防又は治療のための請求項1乃至請求項8から選択されるいずれか1項に記載の医薬組成物。
- [17] 自己免疫疾患が関節リウマチ、乾癬、アトピー性皮膚炎、多発性硬化症、潰瘍性大腸炎及びクローン病からなる群より選択される1種又は2種以上である請求項16に記載の医薬組成物。

- [18] ヒト成人への有効成分の投与量が $0.0001\text{mg/kg/day}$ 乃至 $1\text{mg/kg/day}$ であり経口投与することを特徴とする請求項1乃至請求項17から選択されるいずれか1項に記載の医薬組成物。



## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2005/002884

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl<sup>7</sup> A61K31/40, A61P1/04, 7/00, 17/00, 17/06, 19/02, 25/00,  
29/00, 37/06, 37/08//C07D207/335, 27/337, C07M7:00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl<sup>7</sup> A61K31/40, A61P1/04, 7/00, 17/00, 17/06, 19/02, 25/00,  
29/00, 37/06, 37/08//C07D207/335, 207/337

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

REGISTRY (STN), CAPLUS (STN), CAOLD (STN)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	JP 2003-267950 A (Sankyo Co., Ltd.), 25 September, 2003 (25.09.03), & WO 2003/059880 A1 & BR 2003006811 A & EP 1471054 A1 & US 2005/043386 A1	1-18
P, X	JP 2005-41867 A (Sankyo Co., Ltd.), 17 February, 2005 (17.02.05), Claim 55 (Family: none)	1-18

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family annex.

\* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search  
06 April, 2005 (06.04.05)

Date of mailing of the international search report  
19 April, 2005 (19.04.05)

Name and mailing address of the ISA/  
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC)) Int.Cl. <sup>7</sup> A61K31/40, A61P1/04, 7/00, 17/00, 17/06, 19/02, 25/00, 29/00, 37/06, 37/08 // C07D207/335, 207/337, C07M7:00		
B. 調査を行った分野 調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC)) Int.Cl. <sup>7</sup> A61K31/40, A61P1/04, 7/00, 17/00, 17/06, 19/02, 25/00, 29/00, 37/06, 37/08, C07D207/335, 207/337		
最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの		
国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語) REGISTRY (STN), CAPLUS (STN), CAOLD (STN)		
C. 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	JP 2003-267950 A (三共株式会社) 2003.09.25 & WO 2003/059880 A1 & BR 2003006811 A & EP 1471054 A1 & US 2005/043386 A1	1-18
P, X	JP 2005-41867 A (三共株式会社) 2005.02.17, 請求項 5 5 (ファミリーなし)	1-18
<input type="checkbox"/> C欄の続きにも文献が列挙されている。 <input type="checkbox"/> パテントファミリーに関する別紙を参照。		
* 引用文献のカテゴリー 「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの 「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの 「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す) 「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献 「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願日の後に公表された文献 「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの 「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの 「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの 「&」 同一パテントファミリー文献		
国際調査を完了した日 06.04.2005		国際調査報告の発送日 19.4.2005
国際調査機関の名称及びあて先 日本国特許庁 (ISA/J P) 郵便番号 100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号		特許庁審査官 (権限のある職員) 中木 亜希 電話番号 03-3581-1101 内線 3492

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record**

**BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ **BLACK BORDERS**
- ☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☐ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☒ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☒ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER:** \_\_\_\_\_

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.**